

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Maurice CHASTRETTE

1^{re} THÈSE

Contribution à l'étude des arylaminoacétals.
Synthèse d'indoles à partir de phénylaminoacétals

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté

Soutenues le 23 Octobre 1962 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET	Président
WIEMANN	} Examineurs
DUBOIS	

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 2

Série A, n° 3970

N° d'ordre :

4821

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Maurice CHASTRETTE

1^{re} THÈSE

Contribution à l'étude des arylaminoacétals.
Synthèse d'indoles à partir de phénylaminoacétals

2^e THÈSE : *Propositions données par la Faculté*



Soutenues le Octobre 1962 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET

Président

WIEMANN

DUBOIS

} *Examineurs*

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, boulevard Saint-Germain

P A R I S — 1 9 6 2

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléc.	PISOT	T	Techniques mathématiques de la physique.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	CUVILLIER	T	Micropaléontologie.	ROCH	T	Géologie.
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.	JUNG	T	Pétrographie.	SCHATZMAN	T	Astrophysique.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	WIEMANN	T	Chimie org. et structurale.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).	LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.	RIZET	T	Génétique (Orsay).
TEISSIER	T	Zoologie.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.	ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).	AMIEL	T	Chimie générale.	M ^{me} TONNELAT	T	Physique théorique.
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
MONNIER	T	Physiologie générale.	J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique).	SOUCHAY	T	Chimie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.	COUTEAUX	T	Physique animale (P.C.B.).	AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	MAY	T	Zoologie (Orsay).	BRUSSET	T	Chimie systématique.
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	CHOQUET	T	Théorie des fonct. et topologie.	M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
LAFFITTE	T	Chimie générale.	FELDMANN	T	Biologie végétale marine.	M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).	M ^{me} HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
COULOMB	T	Physique du Globe.	JOST	T	Physiologie comparée.	PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
M ^{me} COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).	FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématique.	BRUN	T	Mécan. théorique des fluides.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégr.	LEDERER	T	Chimie biologique.
DRACH	T	Zoologie.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.	M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.).
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).	M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
EPHROSSI	T	Généralité.	BRELOT	T	Calcul différentiel et intégral.	RELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) et sédim.	NORMANT	T	Synthèse organique générale.	COTTE	T	Physique électricité.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	BÉNARD	T	Chimie minérale.	J.-E. DUBOIS	T	Chimie organique.
R. LUCAS	T	Recherches physiques.	BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).	LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	DUGUÉ	T	Statistiques mathém.	A. MICHEL	T	Chimie minérale (Orsay)
ARNULF	T	Optique appliquée.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.	ÉNERGÉTIQUE GÉNÉRALE.	T	Énergétique générale.
MORAND	T	Physique Enseignement.	ULRICH	T	Physiologie végétale.	ÉLECTRICITÉ (Orsay).	T	Électricité (Orsay).
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.	MÉCANIQUE APPLIQUÉE.	T	Mécanique appliquée.
FORTIER	T	Mécanique expérim. des fluides.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.	CHIMIE PHYSIQUE.	T	Chimie physique.
DANJON	T	Astronomie.	CHADEPAUD	T	Botanique.	PHYSIQUE ATOMIQUE.	T	Physique atomique.
PETIT	T	Biologie maritime.	M ^{me} LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.	PHYSIOLOGIE COMPARÉE.	T	Physiologie comparée.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	SALEM	T	Mathématiques générales.	PHYSIOLOGIE VÉGÉTALE (B.M.P.V.).	T	Physiologie végétale.
GALLIEN	T	Embryologie.	LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.	CASTAING	T	Physique (Orsay).
EICHORN	T	Botanique.	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.	CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	EHRSMANN	T	Topologie algébrique.	MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
M ^{me} CAUCHOIS	T	Chimie physique.	FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).	NOIROT	T	Évolution des êtres organisés.
THELLIER	T	Physique du Globe.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	PANNETIER	T	Chimie générale (Orsay).
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).	POSSOMPES	T	Zoologie.
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).				PULLMAN	T	Chimie théorique.
PONCIN	T	Mécanique générale.				TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.				TONNELAT	T	Biologie physico-chim.
QUELET	T	Chimie organique.				VILLE	T	Econométrie.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.				WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
						DODE	T	Chimie (Orsay).
						FREYMANN	T	Recherches physiques.
						GUINOCHET	T	Biol. végét. (S.P.C.N.) (Orsay).

PROFESSEURS (suite)

ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).	LEMÉE	T	Physiol. vég. (B.M.P.V.) (Orsay).	M ^{lle} FOURCROY ...	Biol. végétale (S.P.C.N.)
M ^{lle} JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).	GUÉRIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).	M ^{me} CHOQUET-	
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.	M. CHATELET	T	Chimie (P.C.B.).	BRUHAT	T Mécanique analytique et mécanique céleste.
ARNOULT	T	Électronique (Orsay).	JEAN	T	Physique nucléaire (Orsay).	M ^{lle} VEIL	Physiologie générale.
CHAPELLE	T	Physique (Orsay).	MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).	LWOFF	T Microbiologie.
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).	L. MICHEL		Physique théor. des hautes énergies (Orsay).	SIESTRUNK	T Mécanique physique et expérimentale.
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).	BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).	LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires.
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.	BERTEIN	T	Électronique (Orsay).	BROCHARD	T Physique P.C.B. (Orsay).
G. LUCAS	T	Géologie.	BOUSSIÈRES		Chimie des radioéléments (Orsay).	CABANNES	T Mécanique générale.
ALLARD	T	Chimie physique.	M ^{me} COUTURE ...	T	Thermodynamique et mécanique physique.	LESIEUR	T Mathématiques M.P.C. (Orsay).
BERTHELOT	T	Physique fondamentale des hautes énergies (Orsay).	ELLENBERGER ...	T	Géologie appliquée sur le terr.	MAZET	T Mécanique générale (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie et physique de l'atmosphère.	FRANC		Biol. animale (P.C.B.).	CAIRE	Géographie phys. et Géol. dynamique.
M ^{me} ALBE-FESSARD.	T	Psychophysiologie.	SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).	COMOLET	T Mécanique des fluides.
FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay).	STOLKOWSKI		Physiologie générale.	CORABOEUF	Physiologie animale.
M. JULIA		Études des mol. naturelles complexes.	ACHER		Chimie biol. (Orsay).	DELLOUR	Physique de l'exosphère.
LENDER	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay).	BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.).	GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
MAGAT		Physicochimie des radioéléments.	BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).	HOULLON	Biologie animale (P.C.B.).
M ^{me} QUINTIN	T	Électrochimie.	BLAMONT	T	Géophysique ionosphère.	J. JULIEN	Chimie (P.C.B.).
MONOD	T	Chimie du métabolisme.	BOURREAU		Botanique.	MALGRANGE	T Tech. math. de la Phys.
BENOIT	T	Physiol. anim. (Orsay)	D. CURIE		Physique (M.G.P.).	OLIVIER	Anthropologie.
DE POSSEL	T	Analyse numérique.	DURAND-DELGA ...		Géologie.	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
CHARLOT	T	Chimie analytique.	FRÉON	T	Chimie organique (Orsay)	BLANC-LAPIERRE...	Phys. E.N.S. (Orsay)
HAÏSSINSKY	T	Radiochimie.	HELLER	T	Physiologie végétale.	CREVAUGEON	T Botanique (Orsay).
			TORTRAT	T	Calcul des probabilités.	KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
			CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.).	SAMUEL	T Math. E.N.S. féminine.
			MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.).	KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
			DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la physique nucléaire.	THIRY	T Mécanique céleste.

Secrétaire Général R. POUILLAIN



A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553008_0006

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique II de la Faculté des Sciences de l'Université de Paris sous la direction de M. le Professeur R. Quelet.

Je suis heureux de lui exprimer ici ma plus vive reconnaissance pour les encouragements et les conseils qu'il m'a prodigués.

J'adresse mes remerciements à M. le Professeur Wiemann qui a parrainé ce travail auprès du C. N. R. S. et m'a toujours réservé un accueil bienveillant.

Je remercie M. le Professeur Dubois qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je tiens également à remercier mes camarades de laboratoire dont l'aide amicale ne m'a jamais fait défaut et, en particulier, M. E. Dorme, Mme Tozzi et Mlle Larrouquet pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée par leurs analyses.

Je ne saurais oublier tout ce que je dois au Centre National de la Recherche Scientifique dont l'aide matérielle m'a permis de mener à bien ce travail.

LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE II DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

(Professeur R. QUELET)

1 rue, Victor-Cousin, Paris-5^e

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ARYLAMINOACÉTALS SYNTHÈSE D'INDOLES A PARTIR DE PHÉNYLAMINOACÉTALS

Par

MAURICE CHASTRETTE

INTRODUCTION

La synthèse du cycle indolique à partir des arylaminoacétals, qu'on peut considérer comme une extension de la synthèse de Bischler, a été étudiée par de nombreux auteurs dont les travaux sont assez contradictoires.

Il nous a semblé intéressant de reprendre l'étude de cette cyclisation en la comparant à la cyclisation des benzylaminoacétals en isoquinoléines. Ces synthèses se font en présence de catalyseurs acides ; c'est pourquoi nous étudierons d'abord, dans un premier chapitre, le comportement des aminoacétals en milieu acide.

Nous avons constaté que l'hydrolyse des arylaminoacétals conduit à des polymères formés par crotonisation des arylaminoaldéhydes, alors que l'hydrolyse des benzylaminoacétals conduit aux aminoaldéhydes correspondants.

Il nous a semblé que l'emploi d'un catalyseur acide tel que le fluorure de bore permettrait d'éviter la polymérisation des arylaminoacétals généralement observée lors des tenta-

tives de cyclisation. Nous avons alors traité par le fluorure de bore plusieurs séries d'arylaminoacétals diversement substitués dont la préparation sera décrite dans le deuxième chapitre.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude de la cyclisation de ces composés. Parmi eux, seuls les arylaminoacétals α substitués permettent la synthèse du noyau indolique, selon un mécanisme analogue à celui de la cyclisation des benzylaminoacétals en isoquinoléines.

Lcs arylaminoacétals α substitués n'étant pas susceptibles de conduire à des polymères formés par crotonisation, il nous a semblé intéressant de tenter de préparer des indoles substitués en 2 directement à partir des arylamines et des halogénoacétals α substitués. Comme nous l'avions prévu, la cyclisation directe, analogue à la synthèse de Bischler à partir des halogénocétones, qui n'est pas possible dans le cas des halogénoacétals non substitués en α , conduit aux indoles substitués en 2.

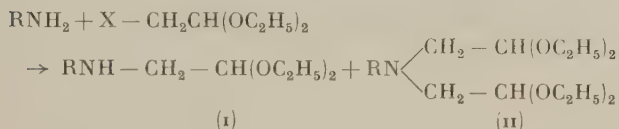
CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES AMINOACÉTALS

I. — Préparation des N benzyl aminoacétals

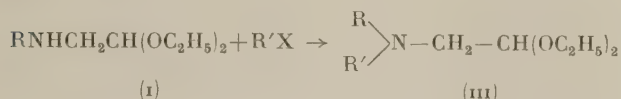
Les acétals N-substitués dérivés de l'aminocétaldéhyde se préparent soit en condensant un halogénoacétal sur une amine, soit en condensant un dérivé halogéné sur un aminoacétal.

La première méthode, la plus généralement employée, donne, avec les amines primaires, un mélange d'aminocétal secondaire (I) et de diacétalyamine (II) :



Avec les amines secondaires, on obtient seulement l'aminocétal tertiaire (III) mais la condensation se fait un peu moins bien.

La seconde méthode utilise soit l'aminocétal diéthylique $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ qui donne, avec le dérivé halogéné, un mélange d'aminocétals secondaire et tertiaire, soit un aminoacétal secondaire (I) qui conduit à l'aminocétal tertiaire (III), avec un très bon rendement :



Nous avons utilisé l'une et l'autre de ces méthodes pour préparer divers acétals diéthyliques dérivés de l'aminocétaldéhyde.

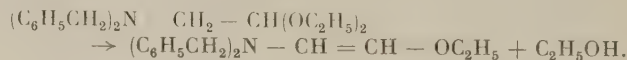
A) Préparation à partir d'halogénoacétals diéthyliques. — 1° N méthylaminoacétal diéthylique. — Ce produit a été obtenu pour la première fois par Knorr (1), par chauffage d'une solution aqueuse de méthylamine avec le chloracétal diéthylique. De nombreux auteurs (2) ont repris cette méthode que nous avons aussi employée. Lorsqu'on prend un gros excès de base (environ 5 fois la quantité théorique), on obtient un rendement de 60 à 65 p. 100. Nous avons fait des essais utilisant la

méthylamine anhydre obtenue par condensation du gaz dans un serpentin refroidi, mais le rendement n'a pas été sensiblement amélioré.

2° N benzylaminoacétal diéthylique. — Il a été préparé par chauffage de la benzylamine avec le chloracétal (3) ou le bromacétal (4), et par hydrogénation chimique du benzaliminoacétal $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (5). Nous l'avons obtenu en chauffant 1 mole de chloracétal avec 2 à 3 moles de benzylamine (3). Le rendement varie de 60 à 70 p. 100.

3° N N dibenzylaminoacétal diéthylique. — Kaye et Minski (6) ont préparé l'acétal diméthylique en chauffant à reflux pendant un temps non précisé, un mélange de dibenzylamine et de chloracétal diméthylique. Nous avons utilisé une méthode analogue pour préparer le N N dibenzylaminoacétal diéthylique non encore décrit. Le rendement est de 40 p. 100 environ et l'on récupère les produits de départ n'ayant pas réagi. L'hydracide qui se forme est fixé par l'excès de dibenzylamine ; des essais utilisant la pyridine pour remplacer l'excès d'amine n'ont pas donné un meilleur rendement. Des essais de condensation par l'intermédiaire des dérivés sodé ou lithié de l'amine ont conduit à des résines.

Le N N dibenzylaminoacétal doit être distillé sous un vide assez poussé car il se décompose vers 150°-160°, pour donner une molécule d'éther-oxyde vinylique et une molécule d'alcool, selon un mode de décomposition des acétals que Paty et coll. (7) en particulier ont utilisé pour préparer des éthers α éthyléniques à partir des acétals correspondants :



Le spectre I. R. de cet éther-oxyde vinylique possède une bande I. R. caractéristique à 1680 cm^{-1} ; et le liquide fixe le brome en solution dans le chloroforme. Il est stable jusqu'à 250° environ.

B) Benzylation d'aminocétals diéthyliques. — 1° Préparation du N benzylaminoacétal. — Outre la

(1) L. KNORR, *Ber.*, 1899, **32**, 729.

(2) a) R. G. JONES, E. C. KORNFELD, K. C. McLAUGHIN et R. C. ANDERSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 4000.

b) C. PAAL et L. V. GEMBER, *Arch. Pharm.*, 1908, **246**, 306.

(3) L. RÜGHEIMER et P. SCHÖN, *Ber.*, 1908, **41**, 17.

(4) H. G. LINDWALL et C. J. MANTELL, *J. Org. Chem.*, 1953, **18**, 345.

(5) E. FISCHER, *Ber.*, 1893, **26**, 468.

(6) I. A. KAYE et I. MINSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **71**, 2272.

(7) J. DESCHAMPS, M. PATY et P. PINEAU, *C. R. Acad. Sci.*, 1954, **238**, 2006.

méthode de préparation que nous avons signalée, on peut utiliser l'action de 1 molécule de chlorure de benzyle sur 2,5 molécules d'aminoacétal diéthylique au bain-marie ⁽⁵⁾. On obtient le N benzylaminoacétal avec un bon rendement et un peu d'aminoacétal tertiaire.

2° N méthyl N benzyl aminoacétal. — On l'obtient avec 85 p. 100 de rendement en condensant le chlorure de benzyle sur le N méthylaminoacétal selon Stoclet ⁽⁸⁾.

3° N N dibenzylaminoacétal. — Nous l'avons préparé aussi en faisant réagir deux molécules de chlorure de benzyle sur une molécule d'aminoacétal à 130°, mais le rendement n'est que de 30 à 40 p. 100.

La méthode que nous avons finalement adoptée consiste à benzyliser le N benzylaminoacétal par action du chlorure de benzyle au bain-marie ; ce qui nous donne 80 p. 100 de rendement.

Ces méthodes ont l'inconvénient de donner des hydrazides qu'il faut fixer par un excès d'amine pour éviter la coupure de l'acétal. C'est pourquoi nous avons tenté de condenser l'alcool benzylique sur l'aminoacétal. Les essais ont été faits en faisant varier systématiquement la température (de 30° à 180°) et la durée (1 à 48 heures) de la réaction. Même en présence de catalyseur (cuivre en poudre) la réaction ne se fait pas.

Aucune condensation de ce genre n'est, à notre connaissance, signalée dans la littérature.

II. — Hydrolyse des aminoacétals.

On sait que les aminoacétals, très stables en milieu alcalin, sont facilement hydrolysés par les acides pour donner les aminoaldéhydes correspondants. Toutefois la présence simultanée des fonctions amine et aldéhyde rend ceux-ci très instables et, si l'on a pu mettre en évidence leur formation, il ne semble pas qu'on ait pu les isoler à l'état libre sous la forme monomère, sauf dans des cas particuliers.

A) L'hydrolyse des alcoylaminoacétals a été étudiée par de nombreux auteurs.

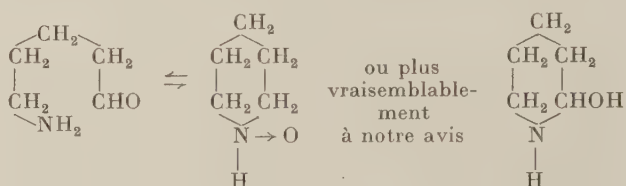
Dès 1892, Fischer ⁽⁹⁾ a tenté d'obtenir l'aminoacétal-déhyde, en traitant l'aminoacétal diéthylique par l'acide chlorhydrique concentré. La solution d'hydrolyse réduit très fortement la liqueur de Fehling, mais Fischer n'a pu isoler le chlorhydrate d'aminoaldéhyde que sous forme d'huile et la base libre se résinifie très rapidement.

Les aminoacétals secondaires ou tertiaires donnent par hydrolyse les chlorhydrates des aminoaldéhydes

correspondants et les dérivés caractéristiques de la fonction aldéhyde ⁽¹⁰⁾, mais on ne peut isoler les aminoaldéhydes libres.

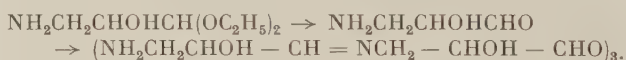
Les aminopropionaldéhydes sont obtenus également sous forme de chlorhydrates cristallisés ⁽¹¹⁾ et il est possible d'isoler un trimère du N éthylamino-3 propional ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾. Une étude récente sur certains aminopropionaldéhydes obtenus ⁽¹³⁾ par réaction de Mannich à partir d'amines aliphatiques en C₁₂, laisse penser qu'ils se présentent sous une forme polymère, car ils ne donnent aucun dérivé caractéristique de la fonction aldéhyde.

On a pu isoler le δ aminovaléraldéhyde sous la forme monomère, en traitant son chlorhydrate par le carbonate de potassium ⁽¹⁴⁾, mais ce composé n'existerait sous la forme aldéhyde vraie qu'en milieu acide ; et il réagirait aussi sous une forme tautomère cyclisée ⁽¹⁵⁾.

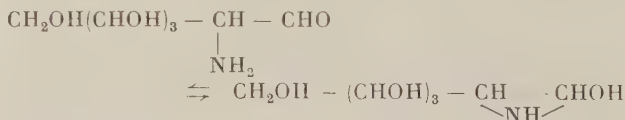


Fischer a obtenu, par hydrolyse du N benzoylaminoacétal, le chlorhydrate et la phénylhydrazone de l'aldéhyde hippurique, mais n'a pu isoler à partir de la solution d'hydrolyse du N benzylaminoacétal ni le chlorhydrate du benzylaminoaldéhyde, ni aucun dérivé caractéristique de la fonction aldéhyde.

La présence d'autres fonctions dans la molécule ne semble pas en général stabiliser les aminoaldéhydes. L'hydrolyse de l'acétal de l'aldéhyde amino-3 lactique ⁽¹⁶⁾ suivie du traitement du chlorhydrate par la diéthylamine, conduit au trimère du produit de condensation de 2 molécules d'aminoaldéhyde :



Il est possible d'isoler ⁽¹⁷⁾ à l'état libre et sous la forme monomère la glucosamine obtenue à partir de son chlorhydrate, mais il est probable, selon Wohl ⁽¹⁸⁾, que ce produit ne se présente pas sous la forme aldéhyde vraie, mais sous la forme tautomère.



L'hydrolyse de l'acétal de l'aldéhyde aspartique $\text{CHO} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CHO}$, qui contient deux fonc-



⁽⁸⁾ M. T. STOCLET, diplôme, Paris, 1958.

⁽⁹⁾ E. FISCHER, *Ber.*, 1893, **26**, 92.

⁽¹⁰⁾ R. STOERMER et F. PRALL, *Ber.*, 1897, **30**, 1504.

⁽¹¹⁾ R. VOET, *Bull. Soc. Chim.*, 1929, **45**, 61.

⁽¹²⁾ A. WOHL et M. S. LOSANITCH, *Ber.*, 1905, **38**, 4170.

⁽¹³⁾ K. R. EILAR et O. A. MOE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3841.

⁽¹⁴⁾ R. WOLFFENSTEIN, *Ber.*, 1892, **25**, 2777.

⁽¹⁵⁾ E. MAAS et R. WOLFFENSTEIN, *Ber.*, 1898, **31**, 2687.

⁽¹⁶⁾ A. WOHL et H. SCHWEITZER, *Ber.*, 1907, **40**, 97.

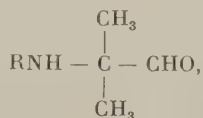
⁽¹⁷⁾ R. BREUER, *Ber.*, 1898, **31**, 2193.

⁽¹⁸⁾ A. WOHL, *Ber.*, 1907, **40**, 4679.

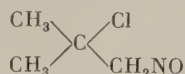
tions aldéhyde, ne donne pas la base libre, mais un produit de condensation de structure inconnue ⁽¹⁹⁾.

Par contre, Wohl ⁽¹⁸⁾ note que la présence des groupements benzoyl ou nitrobenzoyl, stabilise les pipéridinoacétals, et le phthalimidoacétaldéhyde semble particulièrement stable ⁽²⁰⁾.

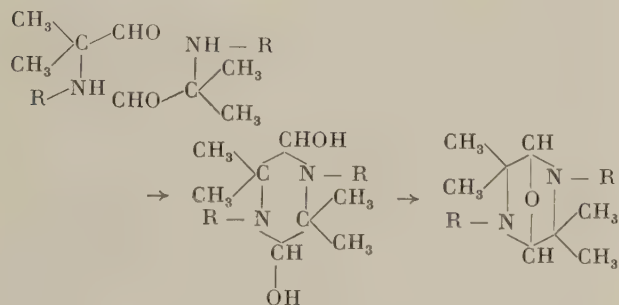
Tout récemment, Oglobin et Samartsev ⁽²¹⁾ qui ont préparé des aminoaldéhydes de la forme :



par action du chloro-2 nitro-1 isobutane :



sur les amines et coupure des oximes obtenues, ont obtenu des dimères des aminoaldéhydes. D'après ces auteurs, la fonction amine réagirait sur la fonction aldéhyde d'une autre molécule pour donner un dimère cyclique susceptible de se déshydrater en époxyde.



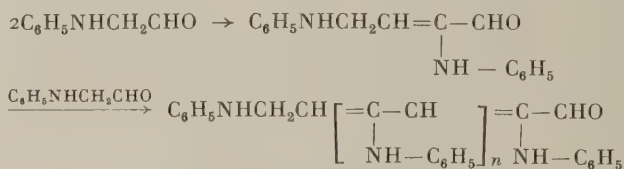
Ils ont remarqué que les aminoaldéhydes sont plus stables lorsque l'atome d'azote porte un substituant ramifié.

D'autre part, Kirmann, Freyman et Duhamel ⁽²²⁾ indiquent, d'après une étude en R. M. N., que les aminoaldéhydes de la forme $\text{R}_2\text{N} - \text{CHR}' - \text{CHO}$ se présentent sous la forme tautomère aminocétone $\text{R}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{COR}'$, sauf lorsque l'atome d'azote porte des substituants ramifiés du type isobutyle.

En conclusion, l'hydrolyse des aminoacétals aliphatiques conduit le plus généralement à des polymères vrais formés vraisemblablement par interaction des fonctions amine et aldéhyde. Il semble que les réactions de crotonisation et d'aldolisation ne se fassent pratiquement pas dans les conditions de l'hydrolyse, c'est-à-dire en milieu chlorhydrique concentré.

B) **Étude des arylaminoacétals.** — Les arylaminoacétals, dont la préparation est décrite au chapitre II, ont un comportement très différent de celui des aminoacétals précédents. Wohl et Lange ⁽²³⁾ ont montré que l'hydrolyse du phénylaminoacétal diéthylique conduit à un polymère dont la formation est immédiate. Le produit obtenu fond à 248° et répondrait à la formule brute $(\text{C}_6\text{H}_7\text{N})_6$, soit $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_6$.

Or, Shorigin et Below ⁽²⁴⁾ ont observé la formation de polymères par crotonisation lors de l'hydrolyse des acétals du type $\text{RO} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ et proposent pour le polymère de Wohl et Lange, un mécanisme de formation semblable, selon le schéma suivant :



Soit pour $n = 4$, une formule brute $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}$.

Nous avons repris l'hydrolyse du N phénylaminoacétal et obtenu un polymère fondant à 250°, dont l'analyse incite à adopter la formule proposée par Shorigin et Below qui d'ailleurs, correspond mieux aux résultats des analyses faites par Wohl et Lange, comme le montre le tableau suivant :

	C p. 100	H p. 100	N p. 100	M
Calculé pr. $(\text{C}_6\text{H}_7\text{N})_6$	82,07	5,98	11,9	702
Calculé p. $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}$	79,97	6,16	11,67	721
Trouvé par Wohl et Lange	80,48	6,36	11,4	686
Trouvé	79,22	5,87	11,48	—

A l'appui de l'hypothèse de la crotonisation, il faut noter que Lattes ⁽²⁵⁾, dont les résultats nous étaient inconnus lorsque ce travail a été réalisé, a obtenu le même polymère par hydrogénéhydrolyse en milieu acide du N phényl aminoacétonitrile $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{CN}$. Ce nitrile est réduit en imine $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_2\text{CH} = \text{NH}$, dont la coupure donne le phényl aminoéthanal qui se polymérise et des traces d'aniline.

Nous avons effectué dans les mêmes conditions l'hydrolyse du N éthyl N phényl aminoacétal diéthylique. Il se comporte de la même manière que le N phénylaminoacétal et donne un polymère brun, fondant à 213°-215°.

Il apparaît donc que les atomes d'hydrogène en α de la fonction aldéhyde possèdent, de par la présence du groupement phényl sur l'atome d'azote, une mobilité particulièrement grande.

⁽¹⁹⁾ A. WOHL et E. BERMENTHER, *Ann.*, 1930, **481**, 22.

⁽²⁰⁾ E. RADDE, *Ber.*, 1922, **55**, 3174.

⁽²¹⁾ K. A. OGLOBIN et M. A. SAMARTSEV, *J. Gen. Chem. U. R. S. S.*, 1961, **30**, 820.

⁽²²⁾ A. KIRRMANN, R. FREYMAN et P. DUHAMEL, *Bull. Soc. Chim.*, 1961, 1238.

⁽²³⁾ A. WOHL et H. LANGE, *Ber.*, 1907, **40**, 4727.

⁽²⁴⁾ P. SHORIGIN et W. BELOW, *Ber.*, 1935, **68**, 833.

⁽²⁵⁾ A. LATTES, *Thèse Paris*, 1960.

Ce facteur joue un rôle important, comme nous le verrons au troisième chapitre, lorsqu'on essaie de cycliser les arylaminoacétaux en indoles, selon les méthodes utilisées pour cycliser les benzylaminoacétaux en isoquinoléines.

Nous avons d'autre part étudié l'hydrolyse des benzylaminoacétaux et montré que, bien que nous n'ayons pas pu les isoler, les benzylaminoaldéhydes se forment au cours de cette réaction.

Nous avons d'abord repris l'hydrolyse du N benzylaminoacétal selon Fischer (5). La solution d'hydrolyse réduit fortement la liqueur de Fehling et, placée au dessiccateur, donne le chlorhydrate de l'aldéhyde sous forme d'une pâte qui se prend bientôt en masse.

Cette pâte, traitée par la soude, libère une huile que nous n'avons pu ni cristalliser ni distiller et qui se polymérise au bout de quelques jours lorsqu'elle reste en contact avec la soude. Nous n'avons pu préparer aucun dérivé caractéristique de la fonction aldéhyde.

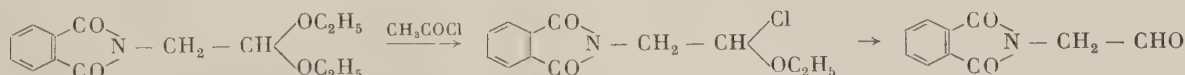
Nous avons étudié l'hydrolyse du N benzyl N méthylaminoacétal et du N N dibenzyl aminoacétal plus en détail, en faisant varier systématiquement les conditions de réaction. La solution d'hydrolyse réduit la liqueur de Fehling, mais on ne peut en extraire le chlorhydrate de l'aldéhyde, ni par dessiccation sous vide, ni par traitement à l'oxyde d'argent selon la méthode utilisée par Voet (11) dans le cas des aminopropionaldéhydes. Cependant, on peut obtenir des dérivés caractéristiques de la fonction aldéhyde.

La semicarbazone s'obtient en traitant la solution d'hydrolyse par le chlorhydrate de semicarbazide en présence d'un excès d'acétate de sodium. L'oxime s'obtient seulement en neutralisant très exactement par le carbonate acide de potassium la solution d'hydrolyse additionnée de la quantité théorique de chlorhydrate d'hydroxylamine.

Certains essais ont donné seulement un peu de chlorhydrate de dibenzylamine, provenant sans doute de la décomposition du dibenzylaminoacétaldéhyde.

Les étheroxydes vinyliques sont susceptibles de conduire aux aldéhydes par hydrolyse. Ainsi, l'éther méthylvinylique, traité par l'acide sulfurique, donne l'acétaldéhyde, avec un rendement de 80 p. 100 (26). Mais l'hydrolyse du dibenzylaminovinyl éthyl étheroxyde nous a donné seulement des résines.

L'action du chlorure d'acétyl sur le phtalimidoacétal diéthylique a permis à Pineau (27) d'obtenir l'étheroxyde α chloré correspondant qui se décompose pour donner le phtalimidoacétaldéhyde :



Malheureusement, les radicaux benzyle ne jouent pas le rôle stabilisant du radical phtaloyle et si le chlorure d'acétyl réagit sur la fonction acétal, comme le montre la formation d'acétate d'éthyle, la décomposition de l'étheroxyde chloré fournit seulement un peu de dibenzylamine et des résines.

III. — Tentatives d'obtention du dibenzylaminoacétaldéhyde

L'hydrolyse des aminoacétaux n'ayant pas permis de passer aux aminoaldéhydes nous avons tenté d'obtenir celui d'entre eux qui est le plus stable *a priori* : le N N dibenzyl aminoacétaldéhyde, à partir d'autres composés, par oxydation ou par réduction.

A) Oxydation du dibenzylaminoéthanol. — Le dibenzylamino-2 éthanol a été préparé avec un rendement de 70 à 75 p. 100, par action du chlorure de benzyle sur l'aldéhyde (28). Nous l'avons préparé également avec de bons rendements, en condensant la chlorhydrine du glycol sur la dibenzylamine.

L'oxydation de cet alcool par l'oxyde chromique Cr_2O_3 en solution acétique (29) ou par le bichromate de potassium en solution sulfurique à 10 p. 100 (30), ne donne pas l'aldéhyde attendu.

Lattes (25) qui a tenté d'obtenir des phénylaminoacétaldéhydes par déshydrogénation des alcools correspondants, n'a pas pu les isoler.

B) Réduction du dibenzylaminoacétonitrile. — Radde (20) a tenté de préparer les aminoaldéhydes en réduisant les aminoacides ou leurs dérivés (esters, amides, chlorures d'acide, etc.) après avoir bloqué la fonction amine par phtaloylation.

Seule, la méthode de Rosenmund (réduction par l'hydrogène en présence de palladium) appliquée au chlorure de phtalimidoacétyl permet d'obtenir le phtalimidoacétaldéhyde. La coupure du groupement phtalyle ne donne pas l'aldéhyde, mais de l'ammoniac et des résines.

Nous avons pensé que la fonction nitrile du dibenzylaminoacétonitrile était susceptible d'être réduite en imine, dont l'hydrolyse donnerait le dibenzylaminoacétaldéhyde.

Le dibenzylaminoacétonitrile s'obtient aisément par une réaction de Knoevenagel à partir de la dibenzyl-

(26) I. G. FARBER, *Fiat Final Reppe*, 1947, p. 1080.

(27) R. PINEAU, travaux non publiés.

(28) W. S. GUMP et E. J. NIKAWITZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 1309.

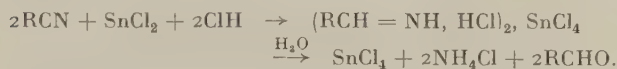
(29) C. C. PRICE et J. V. KARABINOS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 1160.

(30) D. R. P., 1928, 495-534; *Zentr.*, 1930, **1**, 3723.

(31) R. A. TURNER et C. DIERASSI, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 3081.

amine ⁽³¹⁾. Nous avons tenté de le réduire en aldéhyde par les méthodes décrites ci-dessous.

1^o Méthode de Stephen. — Elle consiste à traiter un nitrile par le chlorure stanneux anhydre, en suspension dans l'éther saturé de gaz chlorhydrique sec ⁽³²⁾. Le nitrile est réduit en imine qui forme un complexe qu'on peut ensuite hydrolyser :



Cette méthode a été utilisée pour préparer des dérivés du γ aminobutyraldéhyde ⁽³³⁾. Nous avons employé une modification de la réaction de Stephen, due à Stephen lui-même ⁽³⁴⁾, consistant à faire la réaction dans l'acétate d'éthyle saturé de gaz chlorhydrique sec, qui dissout le chlorure stanneux. Il s'est formé un complexe insoluble dans l'acétate d'éthyle et des produits polymérisés.

2^o Réduction par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. — Cette méthode a permis d'obtenir des aminobutyraldéhydes et des aminoaléaldéhydes à partir des nitriles correspondants, sous forme de chlorhydrates ⁽³⁵⁾.

Une modification due à Perrine et May a permis

d'améliorer les rendements et d'isoler le γ diméthyl-amino α - α diphenylvaléaldéhyde qui possède un carbone quaternaire en α de la fonction aldéhyde ⁽³⁶⁾.

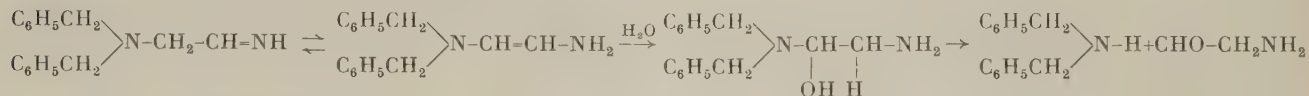
Le nitrile est d'abord réduit par l'hydrure double en imine, elle-même hydrolysée dans un second stade pour donner l'aldéhyde :



Nous avons appliqué cette méthode au dibenzyl-aminoacétonitrile, mais le seul produit que nous avons pu isoler est la dibenzylamine en petite quantité.

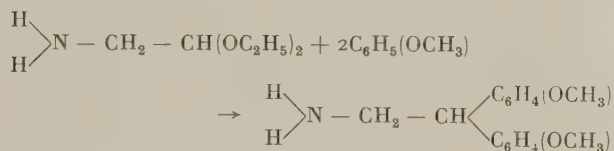
Il faut rapprocher ces résultats de ceux de Lattes ⁽²⁵⁾, qui a tenté de réduire les phénylaminoacétonitriles par hydrogénation catalytique en présence de nickel Raney. Il n'a pas obtenu d'aldéhyde mais des polymères et de petites quantités d'aniline, en milieu acide.

Il semble bien que dans les deux méthodes que nous avons employées, comme dans la méthode employée par Lattes ⁽²⁵⁾, le nitrile est réduit en imine sans décomposition et que celle-ci n'a lieu que lors de l'hydrolyse de l'imine. On peut penser que l'imine s'isomérisé en une diamine vinylogue d'une hydrazine qui est hydrolysée en dibenzylamine, d'une part, et en aminoéthanal, d'autre part. L'aminéthanal étant particulièrement instable se résinifie immédiatement :



IV. — Condensation des aminoacétals avec les composés aromatiques.

Quelet et Mansouri ⁽³⁷⁾ ont montré que l'aminoacétal se condense facilement avec les éthers-oxydes phénoliques, en milieu acide, pour donner des amines gem diarylées dont l'obtention par d'autres voies n'est pas facile :



D'après Hinsberg ⁽³⁸⁾, on pourrait obtenir des produits de condensation des aminoacétals avec le phénol.

Nous avons tenté de condenser les benzylaminoacétals avec divers carbures aromatiques. Avec le benzène ou le toluène, la réaction ne se fait pas ; avec le phénol, on obtient des résines. Par contre, le N benzylaminoacétal et le NN dibenzylaminoacétal se condensent avec le vétratole à froid, dans un mélange acétosulfurique pour donner les bis α - α -(diméthoxy-3.4 phényl) β aryl-aminoéthanés correspondants. Ces produits sont très difficiles à purifier, de même que leurs chlorhydrates qui s'obtiennent facilement en traitant une solution benzénique de l'amine par l'acide chlorhydrique sec.

⁽³²⁾ H. STEPHEN, *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 1874.

⁽³³⁾ F. E. KING, Ph. L'ÉCUEY et H. T. OPENSHAW, *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 352 ; 1933, **55**, 1475.

⁽³⁴⁾ H. STEPHEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 4695.

⁽³⁵⁾ M. YANDIK et A. A. LARSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3534.

⁽³⁶⁾ T. D. PERRINE et E. L. MAY, *J. Org. Chem.*, 1954, **19**, 773.

⁽³⁷⁾ R. QUELET et M. MANSOURI, *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 755.

⁽³⁸⁾ O. HINSBERG, *D. R. D.*, 360-607 et 364-1046 ; *Frdl.*, 1921-1925, **14**, 1278-1279.

Partie expérimentale

Les aminoacétals décrits répondent aux formules (I) et (III) du § 1 du chap. I.

N méthylaminoacétal diéthylique, $C_7H_{17}NO_2$ (I, R = CH_3). — On chauffe en autoclave à 110° pendant 20 heures, un mélange de 40 g (0,26 mole) de chloracétal diéthylique et de 40 g (1,31 mole) de méthylamine anhydre liquide, obtenue en condensant l'amine gazeuse à l'aide d'un serpentín refroidi (ou de 123 g de solution aqueuse à 33 p. 100). Après refroidissement, le mélange est traité par 100 cm³ de potasse à 50 p. 100 et épuisé à l'éther. La solution étherée est séchée sur SO_4Na_2 et concentrée sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et fournit 23,8 g de N méthylaminoacétal ($E_{b_{16}} = 60^\circ-61^\circ$; $n_D^{20} = 1,4190$; litt. ⁽²⁾ $E_{b_{750}} = 164^\circ-166^\circ$). Le rendement est de 62 p. 100. On obtient aussi 2,4 g de N méthyldiacétalylamine; $E_{b_{16}} = 135^\circ-136^\circ$.

N benzylaminoacétal diéthylique, $C_{13}H_{21}NO_2$ (I, R = $CH_2C_6H_5$). — On chauffe à $140^\circ-150^\circ$ pendant 3 heures, un mélange de 25 g (0,23 mole) de benzylamine et de 16 g (0,10 mole) de chloracétal diéthylique. Après refroidissement, on essore et on lave soigneusement à l'éther le précipité de chlorhydrate de benzylamine (13,5 g) formé au cours de la réaction. La solution étherée est séchée sur SO_4Na_2 , puis concentrée sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et fournit 15,5 g de N benzylaminoacétal diéthylique. $E_{b_{15}} = 155^\circ-156^\circ$; $n_D^{21} = 1,4920$; litt. ⁽³⁾ $E_{b_{14}} = 153^\circ-155^\circ$. Rendement : 71 p. 100.

N méthyl N benzylaminoacétal diéthylique, $C_{14}H_{23}NO_2$ (III, R = CH_3 , R' = $CH_2 - C_6H_5$). — A 14 g (0,095 mole) de N méthylaminoacétal maintenu à 100° , on ajoute goutte à goutte 6,4 g (0,05 mole) de chlorure de benzyle. On chauffe le mélange pendant 4 heures au bain-marie, puis on le traite, après refroidissement, par 25 cm³ de potasse à 50 p. 100. On épuise à l'éther; on sèche la solution étherée sur SO_4Na_2 et on la concentre sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et donne 10 g de N méthyl N benzylaminoacétal diéthylique. $E_{b_{19}} = 149^\circ-150^\circ$; $n_D^{20} = 1,4835$; litt. ⁽⁸⁾ $E_{b_{16}} = 145^\circ$; $n_D^{18} = 1,485$. Rendement : 84 p. 100.

N N dibenzylaminoacétal diéthylique, $C_{20}H_{27}NO_2$ (III, R = R' = $CH_2C_6H_5$). — 1° Préparation à partir du N benzylaminoacétal diéthylique. — A 44,7 g (0,2 mole) de N benzylaminoacétal diéthylique maintenu à 100° , on ajoute goutte à goutte 12,7 g (0,1 mole) de chlorure de benzyle et on chauffe le mélange pendant 3 heures au bain-marie. Après refroidissement,

on traite par 100 cm³ de potasse à 50 p. 100, on extrait à l'éther, on sèche sur SO_4Na_2 , on évapore le solvant et fractionne sous pression réduite. On obtient 24 g de N N dibenzylaminoacétal diéthylique ($E_{b_{0,02}} = 118^\circ$; $n_D^{20} = 1,5235$). Rendement : 77 p. 100.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 76,74; H, 8,70; N, 4,48. — Tr. : C, 76,80; H, 8,65; N, 4,46.

Le dosage des groupements éthoxy selon la méthode de Zeisel donne un pourcentage correspondant à 1,95 groupement éthoxy au lieu de 2.

2° Préparation à partir de la dibenzylamine. — On chauffe au bain d'huile pendant 6 heures, à 130° , un mélange de 25 g de dibenzylamine (0,126 mole) et de 7,6 g (0,05 mole) de chloracétal diéthylique (qu'on peut remplacer par 10 g de bromacétal diéthylique). Après refroidissement, on essore et lave soigneusement à l'éther anhydre le chlorhydrate de dibenzylamine formé au cours de la réaction (10,1 g) et on fractionne sous pression réduite le résidu obtenu après concentration sous vide de la solution étherée. On obtient 5,9 g de N N dibenzylaminoacétal diéthylique. Rendement : 38 p. 100.

N N dibenzylamino-1 éthoxy-2 éthylène, $C_{18}H_{21}NO$. — Lorsqu'on distille sous 15 mm le produit de la réaction précédente, on obtient 5 g d'un liquide jaune pâle. $E_{b_{15}} = 210^\circ-212^\circ$; $n_D^{20} = 1,5430$, dont l'analyse correspond à la formule brute $C_{18}H_{21}NO$.

Anal. : $C_{18}H_{21}NO$: Calc. p. 100 : C, 80,85; H, 7,92; N, 5,24. — Tr. : C, 80,47; H, 7,95; N, 5,67.

Le spectre I. R. de ce composé ne diffère de celui du précédent que par la présence d'une bande à 1680 cm^{-1} que l'on peut attribuer à la liaison —CH=CH—.

Hydrolyse du N benzylaminoacétal diéthylique ⁽⁵⁾. — On chauffe une solution de 4 g de N benzylaminoacétal diéthylique dans 24 cm³ d'acide chlorhydrique fumant pendant 45 minutes à 50° . La solution obtenue est concentrée sous vide et fournit un sirop qui se solidifie rapidement en une pâte hygroscopique. Il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux. Cette pâte est soluble dans l'eau et libère lorsqu'on passe en milieu alcalin par addition de soude, une base huileuse soluble dans l'éther, jaunissant assez rapidement, que nous n'avons pu ni faire cristalliser ni distiller.

Oxime du N N dibenzylaminoacétaldéhyde. — 3,2 g (0,01 mole) de N N dibenzylaminoacétal diéthy-

lique sont additionnés de 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 10 N et chauffés 70 minutes au bain-marie. On ajoute au mélange refroidi 0,695 g (0,01 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 2,5 cm³ d'eau, puis 3 g (0,03 mole) de carbonate monopotassique. On chauffe 1,30 h au bain-marie. Après refroidissement, on essore des cristaux jaunâtres qu'on recristallise dans l'éther de pétrole. On obtient alors des aiguilles blanches. $F = 82^{\circ}\text{--}83^{\circ}$.

Anal. : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: Calc. p. 100 : C, 75,55 ; H, 7,13 ; N, 11,02. — Tr. : C, 74,99 ; H, 7,55 ; N, 10,86.

Un essai de neutralisation par la soude a donné une huile non cristallisable.

Semicarbazone du N N dibenzylaminoacétaldéhyde. — 1 g (0,003 mole) de N N dibenzylaminoacétal diéthylique et 5 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N sont chauffés 1 heure au bain-marie. On ajoute 1 g de chlorhydrate de semicarbazide et 1,5 g d'acétate de sodium dissous dans l'eau. On obtient presque immédiatement un précipité blanc qui ne se dissout pas lorsqu'on chauffe la solution. On essore et on obtient un solide blanc. $F = 228^{\circ}$ (éthanol à 50 p. 100).

Anal. : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: Calc. p. 100 : C, 68,89 ; H, 6,80 ; N, 18,91. — Tr. : C, 69,13 ; H, 6,83 ; N, 19,28.

Un de nos essais a donné seulement de la dibenzylamine.

Hydrolyse du N N dibenzylaminoacétal par le chlorure d'acétyl. — On ajoute goutte à goutte 6,2 g (0,02 mole) de N N dibenzylaminoacétal à 8,5 cm³ (9,4 g, 0,12 mole) de chlorure d'acétyl fraîchement distillé. On chauffe 1 heure au bain-marie. Le mélange devient noirâtre ; il se forme de l'acétate d'éthyle qu'on reconnaît à son odeur et un précipité qu'on essore et lave au benzène, après refroidissement. Il reste alors 0,9 g d'un solide blanc qui, après sublimation, fond à $255^{\circ}\text{--}256^{\circ}$; litt. ⁽³⁹⁾ $F = 256^{\circ}$. C'est le chlorhydrate de dibenzylamine.

Anal. : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NCl}$: Calc. p. 100 : C, 71,85 ; H, 6,90 ; Cl, 15,17. — Tr. : C, 71,96 ; H, 7,06 ; Cl, 14,9.

N N dibenzylaminoéthanol, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$. — 1° *Préparation à partir de l'aminoéthanol* $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, selon ⁽²⁸⁾. — On chauffe à 40° 30,5 g (0,5 mole) d'aminoéthanol et on ajoute goutte à goutte 63,5 g (0,5 mole) de chlorure de benzyle, à une vitesse telle que la température monte à 100° . On chauffe 2 h 30, à $100^{\circ}\text{--}110^{\circ}$ et on ajoute lentement une solution de 20 g de soude dans 30 cm³ d'eau. On chauffe encore 1 heure à 100° ; on laisse refroidir, puis on extrait l'huile formée avec

50 cm³ de benzène. On lave la solution benzénique avec 50 cm³ d'eau, on sèche sur SO_4Na_2 , concentre sous vide et fractionne le résidu sous pression réduite. On obtient 41,6 g de N N dibenzylaminoéthanol ($\text{Eb}_{0,8} = 158^{\circ}\text{--}159^{\circ}$; litt. ⁽²⁸⁾ $\text{Eb}_5 = 190^{\circ}\text{--}195^{\circ}$) qui cristallise rapidement en un solide blanc. $F = 46^{\circ}\text{--}47^{\circ}$; litt. ⁽²⁸⁾ $44^{\circ}\text{--}46^{\circ}$. Rendement : 69 p. 100.

2° *Préparation à partir de la monochlorhydrine du glycol.* — On chauffe au bain-marie 26 g (0,13 mole) de dibenzylamine et on ajoute goutte à goutte 8 g (0,1 mole) de chlorhydrine du glycol. On chauffe 2 heures au bain-marie ; il se forme un précipité blanc. Après refroidissement, on traite le mélange réactionnel par 10 cm³ de soude à 60 p. 100. On extrait au benzène ; on sèche la solution benzénique sur SO_4Na_2 ; on concentre sous vide et on fractionne le résidu sous pression réduite. On obtient 11 g de dibenzylaminoéthanol. $\text{Eb}_2 = 170^{\circ}$. Rendement : 46 p. 100.

N N dibenzylaminoacétonitrile ⁽³¹⁾, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$. — A une solution de 49,3 g (0,25 mole) de dibenzylamine dans 75 cm³ d'alcool éthylique agitée et maintenue à une température inférieure à 35° , on ajoute 24 g (0,29 mole) d'une solution aqueuse de formol à 37 p. 100, 12,5 g (0,28 mole) de cyanure de sodium et 21 cm³ (0,25 mole) d'acide chlorhydrique concentré. On vérifie que le mélange est alcalin. Après 2 heures à la température ambiante, le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures et se colore en rouge-brun. Après refroidissement, on reprend par l'eau et on épuise au chloroforme. La solution dans le chloroforme est séchée sur SO_4Na_2 et concentrée sous vide et le résidu est fractionné sous pression réduite. On obtient 50,5 g de dibenzylaminoacétonitrile, $\text{Eb}_{0,1} = 149^{\circ}\text{--}150^{\circ}$, qui cristallise bientôt en un solide fondant à $46^{\circ}\text{--}47^{\circ}$; litt. ⁽³¹⁾, $F = 46^{\circ}\text{--}48^{\circ}$. Rendement : 85 p. 100.

Réduction du N N dibenzylaminoacétonitrile par la méthode de Stephen ⁽³⁴⁾. — Une solution de 2,4 g (0,01 mole) de N N dibenzylaminoacétonitrile dans l'acétate d'éthyle anhydre saturé de gaz chlorhydrique sec, refroidie à 0° , est ajoutée à une solution de 2,49 g (0,013 mole) de chlorure stanneux anhydre, dissous dans 12 cm³ d'acétate d'éthyle. On laisse reposer deux jours à 0° . Une huile se sépare et on l'hydrolyse en versant dans 10 cm³ d'eau et en chauffant 1 heure à reflux. Après entraînement à la vapeur de l'acétate d'éthyle et refroidissement de la solution, il reste dans le ballon un précipité blanc souillé par une huile visqueuse. Après essorage et lavage à l'acétone, le précipité blanc de chlorhydrate de dibenzylamine fond à 256° . Litt. ⁽³⁹⁾, $F = 256^{\circ}$. Il se sublime vers 170° et donne avec l'ammoniaque un lait blanc dû à la formation de dibenzylamine.

⁽³⁹⁾ T. CURTIUS, *J. Prakt. Chem.*, 1900, **2**, 62, 99.
A. LIMPRECHT, *Ann.*, **144**, 305.

Réduction du N N dibenzylaminoacétonitrile par l'hydrure double de lithium et d'aluminium. —

A une solution de 7,2 g (0,03 mole) de nitrile dans 20 cm³ d'éther sec, on ajoute par portions et sous agitation, 0,35 g (0,09 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium et on chauffe à reflux pendant 4 heures. On laisse reposer une nuit puis on traite par 3,6 cm³ d'eau. On obtient une gomme qu'on essore et lave à l'éther; puis on extrait la solution étherée par l'acide chlorhydrique dilué. On traite l'extrait chlorhydrique par l'ammoniaque; on extrait à l'éther; on sèche sur SO₄Na₂. L'addition d'éther chlorhydrique à la solution donne un précipité blanc qu'on lave à l'acétone. C'est du chlorhydrate de dibenzylamine qu'on caractérise comme ci-dessus. F = 256°.

Bis (diméthoxy-3.4 phényl)-1.1 benzylamino-2 éthane. —

Dans un ballon muni d'un dispositif d'agitation, on introduit 11,2 g (0,05 mole) de N benzylaminoacétal, 13,8 g (0,1 mole) de vétratole et 15 cm³ d'acide acétique cristallisable. A la solution acétique maintenue à 0°, on ajoute goutte à goutte sous agitation 13 cm³ d'acide sulfurique concentré. Il se forme une pâte qu'on abandonne 24 heures à la température ambiante. On verse ensuite sur de la glace pilée; on neutralise à l'ammoniaque et on extrait à l'éther. L'extrait étheré est séché sur SO₄Na₂ et concentré sous vide. Le résidu est soumis à la distillation fractionnée et donne 12,9 g de gem diarylamine; Eb_{0,03} = 210°-220°. C'est une huile très visqueuse qui ne cristallise pas au bout d'un an. Après chromatographie sur colonne d'alumine, dans le benzène, on

obtient une huile un peu moins visqueuse. Rendement : 63 p. 100.

Anal. : C₂₅H₂₉NO₄ : Calc. p. 100 : C, 73,68; H, 7,17; N, 3,44. — *Tr.* : C, 73,10; H, 7,36; N, 3,41.

Chlorhydrate. — On l'obtient en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique sec dans une solution benzénique de l'amine. Les impuretés précipitent les premières; le chlorhydrate de l'amine précipite ensuite par léger refroidissement. F = 111°.

Anal. : C₂₅H₂₉NO₄Cl : Calc. p. 100 : C, 67,62; H, 6,81; Cl, 7,99. — *Tr.* C, 66,99; H, 6,90; Cl, 7,96.

Bis (diméthoxy-3.4 phényl)-1.1 dibenzylamino-2 éthane. —

Dans un ballon muni d'un dispositif d'agitation, on introduit 3,15 g (0,01 mole) de N N dibenzylaminoacétal diéthylique, 2,75 g (0,02 mole) de vétratole et 3 cm³ d'acide acétique cristallisable. A la solution acétique maintenue à 0°, on ajoute goutte à goutte 2,6 cm³ d'acide sulfurique concentré. On traite ensuite comme précédemment et on obtient une huile qui cristallise au bout de 15 jours. On essore 3,5 g d'un solide blanc qu'on recristallise dans l'éthanol. F = 68°-69°. Rendement : 70 p. 100.

Anal. : C₃₂H₃₅NO₄ : Calc. p. 100 : C, 77,23; H, 7,09; N, 2,82. — *Tr.* C, 76,46; H, 6,97; N, 3,25.

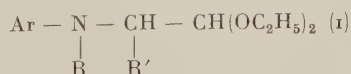
Chlorhydrate. — F = 122°-123° (benzène-éther de pétrole, Eb = 60°-80°).

Anal. : C₃₂H₃₅NO₄Cl : Calc. p. 100 : Cl, 6,64. — *Tr.* : Cl, 5,95.

CHAPITRE II

ARYLAMINOACÉTALS DIÉTHyliques

Les arylaminoacétals décrits dans ce chapitre ont été préparés dans le but d'étudier l'influence des substituants sur leur cyclisation en indoles. Nous décrirons plusieurs séries d'arylaminoacétals diéthyliques diversément substitués répondant à la formule générale :



A) N arylaminoacétals substitués sur le noyau (R = R' = H). — 1° N phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = C₆H₅). — Wohl et Lange ⁽²³⁾ l'ont obtenu les

premiers en condensant 1 mole de chloracétal diéthylique avec 2 moles d'aniline en présence d'amidure de sodium. Le même mélange chauffé sans amidure de sodium ne réagit qu'à partir de 160° et il y a coupure de la fonction acétal et formation de résines. Kaye ⁽⁴⁰⁾ a préparé l'acétal diméthylique correspondant, en condensant l'aniline sur le chloracétal diméthylique en présence d'amidure de lithium dans le xylène. D'autres auteurs préparent l'acétal diéthylique en condensant le bromacétal sur un gros excès d'aniline en autoclave à 120° (2 a), sur la quantité équimoléculaire de dérivé potassé de l'aniline ⁽⁴⁰⁾ ou sur la quantité

⁽⁴⁰⁾ I. D. KAYE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 5467.

équimoléculaire d'aniline en présence de carbonate acide de sodium ⁽⁴⁰⁾. Nous avons adopté la méthode de Wohl, en prenant soin de former le plus possible de dérivé sodé de l'aniline avant d'introduire le chloracétal. Le rendement ne varie pas lorsqu'on emploie le bromacétal (70 p. 100).

2° N méthylphénylaminoacétals (I, Ar = CH₃ - C₆H₄). — Le N *o*-méthyl phényl aminoacétal aurait été obtenu par Râth ⁽⁴¹⁾ en même temps que de la dihydroquinoléine, en chauffant en tube scellé, 1 mole de chloracétal avec 2 moles d'*o*-toluidine. Il n'indique ni rendements ni constantes physiques de l'aminoacétal obtenu.

Le N *m*-méthyl phényl aminoacétal semble inconnu, tandis que le N *p*-méthyl phényl aminoacétal a été préparé par Janetzky et coll. ⁽⁴²⁾.

Nous avons préparé le N *m*-méthyl phényl aminoacétal avec un rendement de 50 p. 100, par condensation de chloracétal sur la *m*-toluidine, en présence d'amidure de sodium.

3° N diméthoxy-3.4 phényl aminoacétal (I, Ar = C₆H₃(OCH₃)₂). Le seul méthoxy phénylaminoacétal connu est le diméthoxy-2.5 phényl aminoacétal, préparé par action de l'amine correspondante sur le bromacétal, en présence de carbonate acide de potassium ⁽⁴³⁾. Nous avons utilisé cette méthode pour préparer le diméthoxy-3.4 phényl aminoacétal, à partir de la vératrylamine.

B) N arylaminoacétals substitués sur l'azote (R ≡ H, R' = H). — Ces composés sont peu connus.

1° Le N méthyl N phényl aminoacétal diéthylique (Ar = C₆H₅, R = CH₃) semble inconnu dans la littérature. Nous l'avons préparé avec un rendement de 62 p. 100, par la méthode de Wohl.

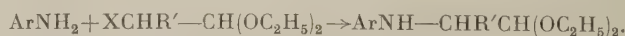
2° Le N éthyl N phényl aminoacétal diéthylique (Ar = C₆H₅, R = C₂H₅) a été préparé par Janetzky et coll. ⁽⁴¹⁾, par action du bromacétal sur le dérivé potassé de la N éthylaniline. La condensation sur la N éthylaniline en présence de carbonate acide de potassium se fait beaucoup trop lentement pour constituer une méthode de préparation. Râth ⁽⁴⁴⁾ aurait obtenu cet aminoacétal comme intermédiaire non isolé dans un essai de préparation d'indole à partir de chloracétal et de N éthylaniline.

Nous l'avons préparé par la méthode de Wohl avec un rendement de 65 p. 100.

3° Le N acétyl N phényl aminoacétal diéthylique (Ar = C₆H₅, R = CH₃CO), non encore décrit, est un solide que nous obtenons avec un rendement de 90 p. 100, en traitant le N phénylaminoacétal par l'anhydride acétique. Il est désacétylé facilement pour redonner le N phénylaminoacétal.

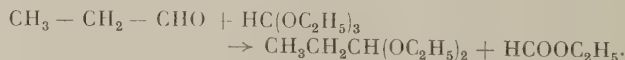
C) N arylaminoacétals substitués sur la chaîne (R = H, R' ≠ H). — Les arylaminoacétals substitués en α de la fonction acétal semblent totalement inconnus jusqu'ici.

Nous avons pensé tout d'abord à les préparer en généralisant la méthode de Wohl c'est-à-dire, en utilisant à la place du chloracétal et du bromacétal, les acétals α halogénés α substitués homologues, selon le schéma suivant :



Le plus simple de ces acétals est l'acétal de l'α bromo propanal que nous avons préparé en bromant l'acétal du propanal.

L'acétal du propanal peut être obtenu par synthèse magnésienne à partir de bromure d'éthyl magnésium et d'orthoformiate d'éthyle ⁽⁴⁵⁾ ; mais nous avons trouvé plus commode de le préparer en traitant le propanal par l'orthoformiate d'éthyle, selon la méthode de Claisen ⁽⁴⁶⁾ :



La bromuration de cet acétal peut se faire soit par le brome en présence de carbonate de calcium ⁽⁴⁷⁾, soit par le N bromosuccinimide ⁽⁴⁸⁾.

Nous avons d'abord utilisé la première méthode. Il est nécessaire d'agiter très fortement ; nous avons dû employer un vibromixer et diluer le mélange réactionnel en fin d'opération. Le rendement est bon, mais dans certaines opérations, on obtient un produit très lacrymogène d'indice beaucoup plus élevé que l'indice habituel, bien que sa température d'ébullition soit correcte. Ce phénomène a été constaté par Marwell et Joncich ⁽⁴⁸⁾ qui ont séparé dans un intervalle de température de 105 quatre fractions dont les indices variaient de 1,4518 à 1,4700.

La bromuration par le N bromosuccinimide donne un produit faiblement lacrymogène, dont l'indice ne varie pas d'une opération à l'autre, si on règle bien la température. On opère à 40°, dans le tétrachlorure de carbone. Lorsque la température s'élève au-dessus de 40°, on obtient un produit plus lacrymogène.

⁽⁴¹⁾ C. RÂTH, *Ber.*, 1924, **57**, 555.

⁽⁴²⁾ E. F. J. JANETZKY, P. E. VERKADE et F. W. MEERBURG, *Rec. Tr. Chim.*, 1947, **66**, 317.

⁽⁴³⁾ A. BLACKALL et R. H. THOMPSON, *J. Chem. Soc.*, 1954, 3916.

⁽⁴⁴⁾ C. RÂTH, *Ber.*, 1924, **57**, 715.

⁽⁴⁵⁾ S. M. McELVAIN, R. L. CLARKE et C. D. JONES, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 1966.

⁽⁴⁶⁾ L. CLAISEN, *Ber.*, 1896, **29**, 1005.

⁽⁴⁷⁾ W. H. HARTUNG et H. ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1927, 2520.

⁽⁴⁸⁾ E. N. MARWELL et M. J. JONCICH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 973.

Les α halogénoacétals homologues supérieurs s'obtiennent plus difficilement. L'acétal du butanal a une température d'ébullition très voisine de celle de l'*o*-formiate d'éthyle et il est difficile de les séparer. Les acétals α bromés peuvent s'obtenir par l'intermédiaire de l'acétate d'énol qu'on brome puis traite par l'alcool méthylique ⁽⁴⁹⁾; mais cette méthode est pénible. Comme nous disposons par ailleurs d'une méthode générale de préparation des arylaminoacétals substitués en α nous n'avons pas cherché davantage à préparer les acétals α halogénés supérieurs.

L'acétal de l' α bromopropanal se condense avec les amines aromatiques un peu moins facilement que les halogénoacétals ordinaires.

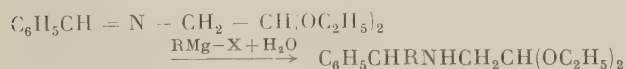
En présence d'amidure de sodium on obtient, avec des rendements voisins de 25 p. 100, les arylaminoacétals attendus. Nous avons préparé ainsi le N phényl α méthylaminoacétal diéthylique et ses homologues méthylés en ortho, méta, para sur le noyau. La condensation sur les amines en présence de carbonate acide de sodium ou sur les dérivés potassés des amines ne se fait pas.

Si l'on chauffe à 120° un mélange de 3 moles d'amine et 1 mole d'acétal halogéné la condensation se fait, comme avec le bromacétal, mais on obtient l'indole résultant de la cyclisation de l'aminocétal attendu.

Nous reviendrons sur cette réaction au troisième chapitre.

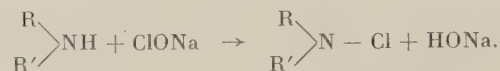
Nous venons de voir que la méthode de Wohl, appliquée à l'acétal de l' α bromopropanal donne un rendement assez faible. De plus, il est difficile de varier la nature du substituant en α de la fonction acétal.

Il nous a semblé que la synthèse magnésienne à partir des arylaminoacétals serait une bonne voie d'accès aux composés désirés. En effet, Quelet, Hoch et Vinot ⁽⁵⁰⁾, ont montré que, dans le cas des benzyldène aminoacétals, les organomagnésiens peuvent se fixer sur la fonction imine sans attaquer la fonction acétal. La fonction acétal ne réagit qu'à une température assez élevée ⁽⁵¹⁾, ou bien lorsqu'on verse l'organomagnésien dans l'acétal ⁽⁵²⁾. En opérant à froid, on peut obtenir les benzylaminoacétals substitués avec de bons rendements.



Il aurait été intéressant d'obtenir les phényliminoacétals nécessaires à la synthèse magnésienne à partir des phénylaminoacétals, par l'intermédiaire des N chloramines. De nombreux auteurs ⁽⁵³⁾ ont obtenu les chloramines en traitant les amines par l'hypochlorite de

sodium ou de potassium, ou par le chlore en solution alcaline



Il est possible de déchlorhydrater la chloramine par action de la soude alcoolique, pour obtenir l'imine correspondante ⁽⁵⁴⁾.

Tous les essais que nous avons faits, en utilisation des concentrations variées d'hypochlorite et en opérant dans différents solvants, ont échoué et nous avons récupéré le produit de départ.

Nous nous sommes alors tournés vers la méthode classique de préparation des bases de Schiff, qui consiste à condenser une arylamine sur un aldéhyde ou une cétone. R. Quelet, J. Hoch et N. Vinot ⁽⁵⁰⁾ préparent les benzyldène aminoacétals en condensant des dérivés de l'aldéhyde benzoïque avec l'aminocétal diéthylique. Dans notre cas, il fallait condenser les arylamines avec le semi-acétal du glyoxal : $\text{CHO}-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$.

A priori, la condensation semblait devoir se faire avec un bon rendement, car elle met en jeu un aldéhyde et une amine primaire.

Le semi-acétal du glyoxal a été utilisé par Schlittler et Müller ⁽⁵⁵⁾, pour faire la synthèse du N benzyliminoacétal diéthylique $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$. On le prépare selon la méthode de Fischer et Baer, à partir de l'acétal de l'aldéhyde glycérique ⁽⁵⁶⁾. L'acétal de l'acroléine obtenu à partir de l'acroléine par la méthode de Claisen ⁽⁵⁷⁾ est oxydé en acétal de l'aldéhyde glycérique, par le permanganate de potassium en solution aqueuse.



Cette oxydation par le permanganate de potassium est la partie la plus délicate de la préparation. Elle nécessite un contrôle très rigoureux de la température, faute de quoi le rendement diminue beaucoup. De plus, une partie du produit de la réaction est adsorbé par le bioxyde de manganèse et ne s'en sépare pas même par centrifugation. On récupère une quantité notable de produit, en extrayant le bioxyde de manganèse par le méthanol, dans un extracteur continu de Soxhlet. Enfin, il est nécessaire d'employer une solution de permanganate de potassium très diluée, ce qui limite la quantité qu'on peut préparer en une seule opération.

L'acétal de l'aldéhyde glycérique est ensuite oxydé

⁽⁴⁹⁾ P. Z. BEDOUKIAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1325.

⁽⁵⁰⁾ R. QUELET, J. HOCH et N. VINOT, *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 1533.

⁽⁵¹⁾ E. SPÄTH, *Ber.*, 1914, **47**, 766.

V. GRIGNARD, *Bull. Soc. Chim.*, 1905 (3), **33**, 612.

⁽⁵²⁾ A. E. TCHITCHIBABIN et S. A. JELGASIN, *Ber.*, 1914, **47**, 48.

⁽⁵³⁾ L. HELLERMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 825.

K. J. D. ORTON et J. BAYLISS, *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 2790.

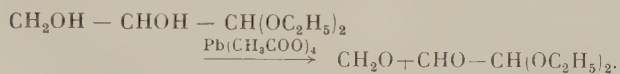
⁽⁵⁴⁾ A. BERG, *Bull. Soc. Chim.*, 1892 (3), **7**, 547.

⁽⁵⁵⁾ E. SCHLITTLER et J. MÜLLER, *Helv.*, 1948, **31**, 914.

⁽⁵⁶⁾ H. O. L. FISCHER et E. BAER, *Helv.*, 1935, **18**, 514.

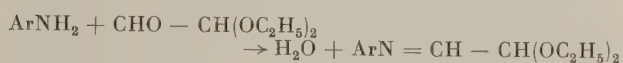
⁽⁵⁷⁾ *Org. Synth.*, 1952, **32**, 5.

par le tétracétate de plomb selon une réaction classique des glycols, en formol et semi-acétal du glyoxal :



Nous avons cherché à éviter cette suite d'opérations, en coupant l'acétal de l'acroléine par l'ozone, selon Harries⁽⁵⁸⁾. Nous avons obtenu avec un très faible rendement un produit ayant des constantes physiques voisines de celles du semi-acétal du glyoxal et donnant la bis-2.4 dinitrophénylhydrazone du glyoxal. Fischer et Baer⁽⁵⁶⁾ signalent qu'ils ont obtenu par cette méthode un produit qu'ils n'ont pas réussi à purifier, dont le rendement est très faible. Cette méthode convient donc mal à la préparation du semi-acétal du glyoxal en quantités importantes. Wohl et Mylo⁽⁵⁹⁾ ont tenté de la préparer par déshydrogénation de l'acétal de l'aldéhyde glycolique, mais ils n'ont obtenu que de l'alcool. Nous avons tenté d'hydrolyser le dibromacétal diéthylique $\text{CHBr}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, mais nos essais n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

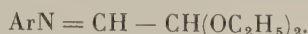
La condensation du semi-acétal du glyoxal avec les arylamines se fait dans le toluène, selon la méthode utilisée par Schlittler et Müller⁽⁵⁵⁾.



L'eau formée lors de la réaction est entraînée par distillation de l'azéotrope toluène-eau, et on obtient les iminoacétals, avec des rendements de 75 à 80 p. 100 (tableau I).

TABLEAU I

Iminoacétals de formule générale



Ar	Formule brute	Rdt p. 100	Indice	Densité	R _m calc.	R _m tr.
C ₆ H ₅	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N	82	$n_D^{20} = 1,521$	$d_4^{20} = 1,035$	61,53	60,99
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>o</i>	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	73	$n_D^{19} = 1,510$	$d_4^{20} = 0,987$	66,15	67,01
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>m</i>	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	74	$n_D^{21} = 1,503$	$d_4^{20} = 0,998$	66,15	65,84
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>p</i>	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	73	$n_D^{21} = 1,513$	$d_4^{21} = 1,006$	66,15	66,28

Les iminoacétals réagissent vivement dès la température ordinaire sur les organomagnésiens. La réaction est conduite dans la glace. Avec CH₃MgI, C₂H₅MgBr,

C₆H₅MgBr, nous avons obtenu les arylaminoacétals substitués avec des rendements de 60 à 70 p. 100, par rapport à l'aminoacétal mis en œuvre (tableau II).



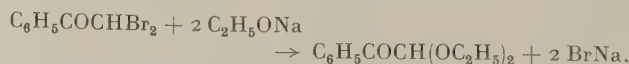
TABLEAU II

Aminoacétals de formule ArNH — CHR' — CH(OC₂H₅)₂.

Ar	R	Formule brute	<i>d</i>	<i>n</i>	R _m calc.	R _m tr.
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ NO ₂	$d_4^{23} = 0,988$	$n_D^{22} = 1,507$	66,62	67,20
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	$d_4^{18} = 0,987$	$n_D^{20} = 1,506$	71,24	71,55
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂	$d_4^{20} = 1,045$	$n_D^{25} = 1,549$	86,11	87,20
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>o</i>	CH ₃	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂		$n_D^{25} = 1,503$	71,24	
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>o</i>	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂	$d_4^{18} = 0,960$	$n_D^{20} = 1,506$	75,86	77,94
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>o</i>	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₅ NO ₂	Solide		90,73	
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>m</i>	CH ₃	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	$d_4^{17} = 0,975$	$n_D^{16} = 1,506$	71,24	72,25
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>m</i>	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂		$n_D^{18} = 1,503$		
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>m</i>	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₅ NO ₂	$d_4^{21} = 1,036$	$n_D^{20} = 1,547$	90,73	91,58
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>p</i>	CH ₃	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂	$d_4^{22} = 0,980$	$n_D^{22} = 1,505$	71,24	71,82
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>p</i>	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₅ NO ₂	$d_4^{20} = 0,976$	$n_D^{24} = 1,500$	75,86	76,02
C ₆ H ₄ —CH ₃ <i>p</i>	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₅ NO ₂	Solide		90,73	

L'addition de CH₃MgI, nous a permis d'obtenir des N aryl α méthylaminoacétals identiques à ceux que nous avons préparés à partir de l'acétal de l'α-bromopropanal. Le rendement ne diminue pas lorsqu'on utilise le bromure de phénylmagnésium, contrairement à ce qu'ont observé Quelet, Hoch et Vinot dans le cas des benzyldène aminoacétals⁽⁵⁰⁾.

La préparation du semi-acétal du glyoxal est assez fastidieuse, c'est pourquoi nous avons cherché à utiliser d'autres dérivés du glyoxal : les acétals du méthyl glyoxal⁽⁶⁰⁾, de l'éthyl glyoxal^(60 b) et du phényl glyoxal⁽⁶¹⁾. Les deux premiers ne sont pas beaucoup plus faciles à préparer que le semi-acétal du glyoxal, mais le semi-acétal du phényl glyoxal s'obtient sans difficulté, par action de l'éthylate de sodium sur l'ω-ω dibromoacétophénone, selon Evans et Parkinson⁽⁶¹⁾ ou sur l'ω-ω dichloroacétophénone



⁽⁵⁸⁾ C. HARRIES, *Ber.*, 1903, **36**, 1935.

⁽⁵⁹⁾ A. WOHL et B. MYLO, *Ber.*, 1912, **45**, 324.

⁽⁶⁰⁾ a) A. WOHL et M. LANGE, *Ber.*, 1908, **41**, 3615; b) H. D. DAKIN et H. W. DUDLEY, *J. Chem. Soc.*, 1914, **105**, 2456; c) W. MADELUNG, M. E. OBERWEGNER, *Ber.*, 1932, **65**, 940.

⁽⁶¹⁾ W. L. EVANS et C. R. PARKINSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1913, **35**, 1772.

Cet acétal se condense avec l'aniline, avec un rendement de 60 p. 100, pour donner le N phényl α -phényl iminoacétal. Nous avons tenté d'obtenir l'aminoacétal correspondant par action du borohydrure de potassium en solution alcoolique. L'hydrogénation n'a eu lieu ni à chaud ni à froid. Nous avons réussi à hydrogéner cette imine en la traitant par le sodium, en solution alcoolique, mais les constantes physiques de l'amine sont très voisines de celles de l'imine et il est impossible de séparer ces deux produits par distillation. Les pourcentages des éléments sont également très voisins et ce n'est qu'à l'aide des spectres I. R. que nous avons pu montrer que l'hydrogénation s'est faite. Devant ces difficultés de séparation, nous avons abandonné cette méthode.

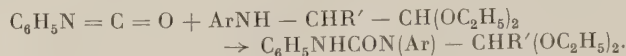
Les N arylaminoacétaux obtenus sont liquides à température ordinaire, sauf deux dérivés α phénylés qui fondent très bas. Ils sont très semblables aux arylaminoacétaux non substitués en α . Ils ont été caractérisés par formation des phénylurées correspondantes, produits blancs, bien cristallisés, fondant assez bas. La réaction avec l'isocyanate de phényle se fait assez difficilement et dans certains cas, il a été impossible d'obtenir la phénylurée.

Partie expérimentale

Les arylaminoacétaux décrits répondent à la formule générale I :



N phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = C₆H₅, R = R' = H). — Dans un ballon de 100 cm³ muni d'un agitateur énergique, d'une ampoule à brome, d'un tube d'arrivée d'azote et d'un réfrigérant, on verse une solution de 20 g (0,21 mole) d'aniline dans 10 cm³ d'éther anhydre, puis on ajoute 5 g d'amidure de sodium finement pulvérisé et fraîchement préparé. La solution s'échauffe et prend une teinte foncée. On fait passer un courant d'azote sec pour entraîner l'ammoniac qui se dégage. Au bout de 1 heure, on ajoute lentement une solution de 15,2 g (0,1 mole) de chloracétal (ou de 21 g (0,1 mole) de bromacétal), dans 15 cm³ d'éther anhydre. On laisse 1 heure à la température ordinaire, puis on distille l'éther et on chauffe 30 minutes au bain d'huile, à 150°. Après refroidissement, on ajoute de l'éther et on filtre. Le résidu est traité par la potasse à 50 p. 100 et extrait à l'éther. Les solutions étherées sont réunies, séchées sur CO₂K₂ et concentrées sous vide. Le résidu est soumis à la distillation fractionnée



D) N arylaminoacétaux substitués sur l'azote et sur la chaîne (R $\neq$ H, R' = CH₃). — Dans ce cas, la méthode utilisant le semi-acétal du glyoxal est inutilisable puisque l'atome d'azote est tertiaire ; la seule voie possible est la condensation de l'acétal de l' α -bromopropanal avec une arylamine. Cette condensation est difficile, car les antagonistes sont l'un et l'autre peu réactifs. Elle ne se fait pas du tout sans solvant et le rendement est très faible lorsqu'on opère en présence d'amidure de sodium dans le xylène. Il faut signaler que Kaye (⁴⁰) n'a pas réussi à condenser des amines secondaires avec le chloracétal dans le xylène en présence d'amidure de lithium.

Toutefois, en opérant selon la méthode décrite pour les autres arylaminoacétaux et en chauffant assez longtemps à 120°, nous avons obtenu le N méthyl N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique, avec un rendement de 10 p. 100. Nous avons tenté d'obtenir cet acétal en méthylant le N phényl α -méthylaminoacétal par le mélange formol-acide formique. Il semble que même à 0°, l'acide formique coupe la fonction acétal, car on obtient une gomme ne contenant aucune trace de l'aminoacétal attendu.

et fournit 15,5 g de N phénylaminoacétal diéthylique. Eb₁₈ = 164° (litt. (⁴¹), Eb₁₈ = 154°-155°). Rendement : 70 p. 100.

N m-méthylphényl aminoacétal diéthylique (I, Ar = C₆H₄CH₃m, R = R' = H). — On le prépare selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de la m-toluidine. C'est un liquide jaunâtre. Eb₁₈ = 164°-165° ; n_D²¹ = 1,5095. Rendement : 44 p. 100.

N diméthoxy-3·4 phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = (CH₃O)₂C₆H₃, R = R' = H). — Le nitro-4 vératrole obtenu en nitrant le vératrole selon Moureu (⁶²) est hydrogéné en présence de nickel de Raney et de potasse, dans l'acétate d'éthyle (⁶³). On obtient l'amino-4 vératrole, avec un rendement de 85 p. 100. La condensation se fait selon (⁴¹) : à une solution de 15,3 g (0,1 mole) de vératrylamine et de 19,8 g (0,1 mole) de bromacétal dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 12,6 g (0,15 mole) de bicarbonate de sodium et on chauffe à reflux pendant 24 heures. On distille le plus possible d'alcool ; on reprend le résidu par l'eau ; on extrait à l'éther ; on lave la solution étherée à l'eau,

(⁶²) C. MOUREU, *Bull. Soc. Chim.*, 1896 (3), **15**, 647.

(⁶³) R. QUELET, Travaux non publiés.

puis on la sèche sur CO_3K_2 . Après évaporation du solvant sous vide et fractionnement sous pression réduite, on obtient 6,5 g de N (diméthoxy-3.4 phényl) aminoacétal diéthylique. $\text{Eb}_1 = 140^\circ\text{-}142^\circ$; $n_D^{21} = 1,526$. C'est un liquide jaune qui noircit très rapidement. Rendement: 38 p. 100.

Anal. : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: Calc. p. 100 : C, 62,43 ; H, 8,61 ; N, 5,20.
Tr. : C, 62,45 ; H, 8,51 ; N, 5,53.

N méthyl N phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = C_6H_5 , R = CH_3 , R' = H). — Préparé selon la méthode décrite pour le N phénylaminoacétal diéthylique. C'est un liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{13} = 150^\circ\text{-}152^\circ$; $n_D^{19} = 1,514$. Rendement : 62 p. 100.

N éthyl N phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = C_6H_5 , R = C_2H_5 , R' = H). — Préparé selon la méthode décrite pour le N phénylaminoacétal diéthylique. C'est un liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{15} = 157^\circ\text{-}158^\circ$; $n_D^{20} = 1,509$ (litt., $\text{Eb}_{17} = 160^\circ\text{-}161^\circ$). Rendement : 65 p. 100.

Anal. : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: Calc. p. 100 : C, 70,85 ; H, 9,77. — Tr. : C, 70,30 ; H, 9,65.

N acétyl N phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = C_6H_5 , R = CH_3CO , R' = H). — On ajoute lentement 15,6 g (0,075 mole) de N phénylaminoacétal diéthylique en solution dans l'éther anhydre à 10,2 g (0,01 mole) d'anhydride acétique en solution dans 30 cm^3 d'éther anhydre. On agite 2 heures, puis on abandonne 24 heures à la température ambiante. Après évaporation de l'éther, et fractionnement sous pression réduite, on obtient 17 g de N acétyl N phénylaminoacétal diéthylique. $\text{Eb}_{13} = 171^\circ\text{-}173^\circ$ qui cristallise bientôt. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (60-80) on obtient un solide blanc. F = 39° . Rendement : 90 p. 100.

Propionacétal diéthylique. — Dans un ballon de 1 litre muni d'un dispositif d'agitation et d'un réfrigérant, on place 160 cm^3 (148 g, 1 mole) d'ortho-formiate d'éthyle et 70 cm^3 (58 g, 1 mole) de propanol. On ajoute au mélange une solution bouillante de 3 g de nitrate d'ammonium dans 50 cm^3 d'éthanol anhydre. Il se produit une réaction vive. On laisse sous agitation pendant une nuit et on filtre. Le filtrat rouge est placé sur carbonate de potassium pendant quelques heures et distillé sur carbonate de potassium. On obtient 43 g de propionacétal diéthylique. $\text{Eb} = 123^\circ\text{-}124^\circ$; $n_D^{21} = 1,383$. Litt. (64) : $\text{Eb} = 123^\circ\text{-}124^\circ$; $n_D^{19} = 1,3924$. Rendement : 65 p. 100.

Acétal de l' α -bromopropanal. — 1° *Bromuration par le brome.* — Suivant Hartung et Adkins (47), on place

dans un ballon de 500 cm^3 muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre, d'un dispositif d'agitation et d'une ampoule à brome, 40 g (0,4 mole) de carbonate de calcium et 100 g (0,76 mole) de propionacétal diéthylique. En agitant très fortement (au vibromixer de préférence), on obtient une suspension qu'on maintient entre 8° et 10° , pendant qu'on ajoute goutte à goutte 126 g (1,57 atome) de brome. Le brome se décolore et la pâte épaisse de sorte qu'il faut rajouter de temps en temps un peu d'éther anhydre. Lorsque l'addition est terminée, on essore, lave le gâteau à l'éther anhydre ; on place la solution éthérée pendant 1 heure sur CO_3K_2 ; on filtre ; on évapore le solvant et on fractionne sous pression réduite. On obtient 107,2 g d'un liquide incolore qui est l'acétal de l' α -bromopropanal. $\text{Eb}_{16} = 70^\circ\text{-}71^\circ$; $n_D^{21} = 1,4440$. Litt. (48) : $\text{Eb}_{30} = 82^\circ\text{-}85^\circ$; $n_D^{20} = 1,4371$. Rendement : 67 p. 100. Dans certains essais, l'indice est monté jusqu'à 1,4720.

2° *Bromuration par le N bromosuccinimide.* — Suivant Marwell et Joncich (48), on place dans un ballon de 1 litre muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'un dispositif d'agitation, une solution de 132 g (1 mole) de propionacétal diéthylique, dans 150 cm^3 de tétrachlorure de carbone anhydre. On éclaire le ballon à l'aide d'une lampe à filament de tungstène de 60 watts et on chauffe la solution à 40° . On ajoute par petites portions, de manière à maintenir la température à 40° , 178 g (1 mole) de N bromosuccinimide, en attendant la décoloration de la solution avant une nouvelle addition. Lorsque l'addition est terminée, on laisse refroidir, on filtre, on place la solution sur SO_4Na_2 pendant 1 heure ; on évapore le solvant et fractionne sous pression réduite. On obtient 132,5 g d'acétal de l' α -bromopropanal. $\text{Eb}_{13} = 66^\circ\text{-}67^\circ$. Rendement : 63 p. 100.

Préparation d'arylaminoacétals α -méthylés, à partir de l'acétal de l' α -bromopropanal. — Nous décrirons à titre d'exemple, la préparation du :

N phényl α -méthyl aminoacétal diéthylique (I, Ar = C_6H_5 , R = H, R' = CH_3). — Dans un ballon de 100 cm^3 , muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un tube d'arrivée d'azote, on place 5 g d'amidure de sodium et une solution de 19 g (0,2 mole) d'aniline dans 10 cm^3 d'éther anhydre. La solution s'échauffe et devient brune. On entraîne l'ammoniac qui se dégage par un courant d'azote sec. Au bout de 1 heure, on ajoute lentement une solution de 21,1 g (0,1 mole) d'acétal de l' α -bromopropanal, dans 5 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe 1 heure à reflux, on distille l'éther et on chauffe 1 heure au bain d'huile à 140° . Après refroidissement, on ajoute de l'éther et on traite par la potasse aqueuse à 50 p. 100. On extrait à l'éther, on sèche la solution éthérée sur

(64) A. KIRRMANN *Bull. Soc. Chim.*, 1939, (5) 6. 848.

SO_4Na_2 ; on concentre sous vide et on soumet le résidu à la distillation fractionnée sous pression réduite. On obtient 6,3 g de N phényl α -méthylaminoacétal. $\text{Eb}_{15} = 142^\circ\text{--}143^\circ$; $n_D^{20} = 1,5075$, identique à celui obtenu par synthèse magnésienne. Rendement : 28 p. 100.

N o-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{o}$; R = H, R' = CH_3). — Liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{13} = 144^\circ\text{--}145^\circ$; identique à celui obtenu par synthèse magnésienne. Rendement : 24 p. 100.

N m-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{m}$; R = H, R' = CH_3). — Liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{14} = 150^\circ$; $n_D^{20} = 1,5080$; identique à celui obtenu par synthèse magnésienne. Rendement : 24 p. 100.

N p-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, Ar = $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{p}$; R = H, R' = CH_3). — Liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{14} = 153^\circ\text{--}155^\circ$; $n_D^{18} = 1,5071$. Identique à celui obtenu par synthèse magnésienne. Rendement : 25 p. 100.

Acétal de l'acroléine ⁽⁵⁷⁾. — A un mélange de 44 g (0,79 mole) d'acroléine et de 144 g (0,97 mole) d'orthoformate d'éthyle, on ajoute une solution chaude de 3 g de nitrate d'ammonium dans 50 cm^3 d'éthanol anhydre et on laisse réagir à la température ambiante, pendant 8 heures. La solution rouge clair est filtrée, additionnée de 4 g de carbonate de sodium et distillée à l'aide d'une bonne colonne. On obtient 76 g d'acétal. $\text{Eb} = 123^\circ\text{--}125^\circ$; $n_D^{21} = 1,403$. Litt. ⁽⁵⁷⁾, $\text{Eb} = 120^\circ\text{--}125^\circ$; n_D^{25} = de 1,398 à 1,407.

Acétal de l'aldéhyde glycérique. — Dans un ballon de 3 litres, muni d'un agitateur et d'un thermomètre, on émulsionne 65 g (0,5 mole) d'acétal de l'acroléine dans 600 cm^3 d'eau. On refroidit à 5° et on ajoute à raison de 25 cm^3 à la minute, une solution de 80 g (0,5 mole) de permanganate de potassium dans 1 600 cm^3 d'eau. Lorsque l'addition est terminée, le mélange se gélifie. Après 2 heures de repos, à la température ordinaire, on chauffe 1 heure au bain-marie, on laisse refroidir et essore le bioxyde de manganèse, par centrifugation. La solution obtenue est saturée de carbonate de potassium et extraite à l'éther quatre fois. La solution étherée est séchée sur carbonate de potassium et concentrée sous vide. Le résidu est soumis à la distillation fractionnée et fournit 30,9 g d'acétal de l'aldéhyde glycérique. $\text{Eb}_{18} = 130^\circ\text{--}132^\circ$; $n_D^{19} = 1,4358$. Litt. ⁽⁶⁵⁾: $\text{Eb}_{27} = 136^\circ$; rendement : 38 p. 100. L'extraction par le méthanol au

soxhlet permet de récupérer 6,5 g d'acétal, ce qui porte le rendement à 46 p. 100.

Semi-acétal du glyoxal. — Selon ⁽⁵⁶⁾ on ajoute en plusieurs fractions 177,2 g (1 mole) de tétracétate de plomb, à une solution de 65,6 g (0,4 mole) d'acétal de l'aldéhyde glycérique dans 800 cm^3 de benzène. La réaction débute immédiatement avec un gros dégagement de chaleur. On enlève l'excès d'oxydant, en ajoutant quelques gouttes d'acétal de l'aldéhyde glycérique. Puis on laisse réagir à la température ambiante, sous agitation, pendant 2 heures. On filtre et concentre la solution benzénique jusqu'à ce que le distillat passe à 82° . Du formol se dépose dans le réfrigérant. Le résidu est repris par quatre fois son volume d'éther et agité avec de petites portions d'une solution de CO_3K_2 , jusqu'à neutralité de l'éther au tournesol. La solution étherée, séchée sur SO_4Na_2 , est concentrée lentement. Le résidu est distillé sous vide très lentement en recueillant le distillat dans un ballon refroidi par le mélange glace-sel. On obtient 27,7 g de semi-acétal du glyoxal. $\text{Eb}_{15} = 44^\circ\text{--}45^\circ$; $n_D^{21} = 1,401$, immédiatement après la distillation (l'indice varie assez rapidement avec le temps). Rendement : 52,5 p. 100. Nous avons utilisé le produit ainsi obtenu sans le redistiller. Litt. ⁽⁵⁶⁾: $\text{Eb}_{12-13} = 42^\circ\text{--}43^\circ$; $n_D^{20} = 1,399$.

N phényliminoacétal diéthylique. — A 14,7 g (0,16 mole) d'aniline dissous dans 100 cm^3 de toluène anhydre on ajoute une solution de 21 g (0,16 mole) de semi-acétal du glyoxal fraîchement préparé dans 50 cm^3 de toluène anhydre. Le mélange s'échauffe jusqu'à 50° et se trouble. On chauffe 1 heure à reflux, puis on distille l'azéotrope toluène-eau et une partie du toluène. On termine la distillation du toluène sous vide et fractionne le résidu sous pression réduite. On obtient 27,1 g de N phényliminoacétal. C'est un liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{15} = 139^\circ\text{--}140^\circ$; $n_D^{20} = 1,5210$; $d = 1,035$. Rendement : 82 p. 100.

Anal. : $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: Calc. p. 100 : C, 69,62; H, 8,28; N, 6,77. — Tr. : C, 69,91; H, 8,04.

Méthylphényliminoacétals diéthyliques. — Ils ont été préparés selon le mode opératoire qui vient d'être décrit.

N o-méthyl phényliminoacétal diéthylique. — C'est un liquide jaunâtre. $\text{Eb}_{14} = 151^\circ\text{--}152^\circ$; $n_D^{19} = 1,510$; $d_4^{20} = 0,987$. Rendement : 73 p. 100.

Anal. : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: Calc. p. 100 : C, 70,65; H, 8,67; N, 6,34. — Tr. : C, 70,70; H, 8,61.

⁽⁶⁵⁾ A. WOHL et C. NEUBERG, *Ber.*, 1900, **33**, 3095.

N m-méthyl phényliminoacétal diéthylique. — C'est un liquide jaunâtre. $E_{b13} = 147^{\circ}\text{--}148^{\circ}$; $n_D^{21} = 1,505$; $d_4^{20} = 0,998$. Rendement : 74 p. 100.

Anal. : $C_{13}H_{18}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,65; H, 8,67; N, 6,34. — Tr. : C, 71,08; H, 8,70.

N p-méthyl phényliminoacétal diéthylique. — C'est un liquide jaunâtre. $E_{b18} = 155^{\circ}\text{--}156^{\circ}$; $n_D^{24} = 1,513$; $d_4^{21} = 1,006$. Rendement : 73 p. 100.

Anal. : $C_{13}H_{19}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,65; H, 8,67; N, 6,34. — Tr. : C, 70,83; H, 8,70.

Préparation des arylaminoacétals α substitués de formule générale (I) : $ArN - \underset{\substack{| \\ R}}{CH} - \underset{\substack{| \\ R'}}{CH}(OC_2H_5)_2$. — Nous décrirons

à titre d'exemple la préparation du :

N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_5$, $R = H$, $R' = CH_3$). — A la solution étherée d'iodure de méthyl magnésium obtenue à partir de 21,4 g (0,15 mole) d'iodure de méthyle et de 3,6 g (0,15 atome) de magnésium, on ajoute goutte à goutte en agitant et maintenant à 0° , une solution de 21 g (0,1 mole) de N phényliminoacétal diéthylique dans 30 cm³ d'éther anhydre. Il se forme un complexe solide jaune verdâtre. Lorsque l'addition est terminée, on chauffe à reflux pendant 1 heure et abandonne 15 heures à température ambiante, puis on hydrolyse sur glace en présence de chlorure d'ammonium. On essore et on lave à l'éther la pâte obtenue. On extrait à l'éther l'huile qui surnage; on sèche la solution étherée sur SO_4Na_2 ; on évapore l'éther sous vide et fractionne le résidu sous pression réduite. On obtient 15,2 g de N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique, liquide incolore. $E_{b13} = 143^{\circ}\text{--}144^{\circ}$; $n_D^{22} = 1,507$; $d_4^{23} = 0,988$. Rendement : 66 p. 100.

Anal. : $C_{13}H_{21}O_2N$: Calc. p. 100 : C, 69,90; H, 9,48; N, 6,27. — Tr. : C, 70,31; H, 9,62; N, 6,49.

Phénylurée. — L'action de l'isocyanate de phényle à reflux dans l'éther de pétrole ($100^{\circ}\text{--}120^{\circ}$) pendant 1 heure donne un précipité qu'on lave à l'éther de pétrole. Solide blanc. $F = 72^{\circ}\text{--}73^{\circ}$ (éther de pétrole $100^{\circ}\text{--}120^{\circ}$).

Anal. : $C_{20}H_{26}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 70,15; H, 7,65; N, 8,18. — Tr. : C, 70,10; H, 7,59; N, 8,00.

N phényl α -éthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_5$; $R = H$, $R' = C_2H_5$). — Liquide incolore, stable. Rendement : 86 p. 100. $E_{b13} = 148^{\circ}\text{--}149^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,506$; $d_4^{18} = 0,987$.

Anal. : $C_{14}H_{23}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,87; H, 9,77; N, 5,90. — Tr. : C, 70,63; H, 9,42; N, 6,17.

Phénylurée. — Solide blanc. $F = 102^{\circ}$ (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{21}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 70,77; H, 7,92; N, 7,96. — Tr. : C, 70,44; H, 8,00; N, 8,13.

N phényl α -phénylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_5$; $R = H$, $R' = C_6H_5$). — Liquide jaunâtre, visqueux, stable. Rendement : 70 p. 100. $E_{b1} = 127^{\circ}\text{--}128^{\circ}$; $n_D^{25} = 1,5495$; $d_4^{20} = 1,045$.

Anal. : $C_{18}H_{23}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 75,75; H, 8,12; N, 4,91. — Tr. : C, 76,20; H, 8,38; N, 5,12.

Phénylurée. — Solide blanc. $F = 112^{\circ}\text{--}113^{\circ}$ (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{25}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 74,21; H, 6,98; N, 6,92. — Tr. : C, 74,00; H, 6,88; N, 6,84.

N o-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_4 - CH_3$; $R = H$, $R' = CH_3$). — Liquide jaunâtre, mobile, stable. Rendement : 72 p. 100. $E_{b13} = 149^{\circ}\text{--}150^{\circ}$; $n_D^{22} = 1,503$.

Anal. : $C_{14}H_{23}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,87; H, 9,77; N, 5,90. — Tr. : C, 71,43; H, 9,99.

N o-méthyl phényl α -éthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_4 - CH_3$; $R = H$, $R' = C_2H_5$). — Liquide. $E_{b13} = 149^{\circ}\text{--}150^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,500$; $d_4^{18} = 0,960$.

Anal. : $C_{15}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 71,65; H, 10,03; N, 5,58. — Tr. : C, 71,91; H, 10,23; N, 5,71.

N o-méthyl phényl α -phénylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_4 - CH_3$; $R = H$, $R' = C_6H_5$). — Solide blanc. $F = 53^{\circ}\text{--}54^{\circ}$ (éther de pétrole, $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$). Rendement : 62 p. 100.

Anal. : $C_{19}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 76,21; H, 8,42; N, 4,68. — Tr. : C, 76,40; H, 8,78; N, 4,89.

N m-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_4 - CH_3$; $R = H$, $R' = CH_3$). — Liquide jaunâtre, mobile, stable. Rendement : 72 p. 100. $E_{b13} = 151^{\circ}\text{--}152^{\circ}$; $n_D^{16} = 1,506$; $d_4^{17} = 0,975$.

Anal. : $C_{14}H_{23}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,87; H, 9,77; N, 5,90. — Tr. : C, 70,84; H, 9,62; N, 6,00.

Phénylurée. — Solide blanc. $F = 62^{\circ}$ (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{21}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 70,77; H, 7,92; N, 7,96. — Tr. : C, 70,31; H, 7,86; N, 7,92.

N m-méthyl phényl α -éthylaminoacétal diéthylique (I, $Ar = C_6H_4 - CH_3$; $R = H$, $R' = C_2H_5$). — Liquide

jaunâtre, mobile, stable. Rendement : 71 p. 100.
 $Eb_{14} = 153^{\circ}\text{--}155^{\circ}$; $n_D^{18} = 1,503$; $d_4^{18} = 0,946$.

Anal. : $C_{15}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 71,65; H, 10,03; N, 5,58. — Tr. : C, 71,37; H, 9,76; N, 5,60.

N m-méthyl phényl α -phényl aminoacétal diéthylique (I, Ar = $C_6H_5 - CH_3$; R = H, R' = C_6H_5). — Liquide jaunâtre, visqueux, stable. Rendement : 69 p. 100.
 $Eb_1 = 140^{\circ}\text{--}141^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,547$; $d_4^{21} = 1,036$.

Anal. : $C_{19}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 76,21; H, 8,42; N, 4,68. — Tr. : C, 76,50; H, 8,61; N, 4,82.

N p-méthyl phényl α -méthyl aminoacétal diéthylique (I, Ar = $C_6H_5 - CH_3$; R = H, R' = CH_3). — Liquide jaunâtre, mobile, stable. Rendement : 73 p. 100. —
 $Eb_{14} = 155^{\circ}\text{--}156^{\circ}$; $n_D^{22} = 1,505$; $d_4^{23} = 0,980$.

Anal. : $C_{14}H_{23}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 70,87; H, 9,77; N, 5,90. — Tr. : C, 70,86; H, 9,76; N, 6,09.

Phénylurée. — Solide blanc. F = 82° (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{21}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 70,77; H, 7,92; N, 7,96. — Tr. : C, 71,20; H, 8,18; N, 8,09.

N p-méthyl phényl α -éthyl aminoacétal diéthylique (I, Ar = $C_6H_5 - CH_3$; R = H, R' = C_2H_5). — Liquide jaunâtre, mobile, stable. Rendement : 64 p. 100.
 $Eb_{15} = 162^{\circ}\text{--}163^{\circ}$; $n_D^{24} = 1,500$; $d_4^{20} = 0,976$.

Anal. : $C_{15}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 71,65; H, 10,03; N, 5,58. — Tr. : C, 71,15; H, 10,20; N, 5,73.

Phénylurée. — Solide blanc. F = 83° (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{22}H_{30}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 71,31; H, 8,16; N, 7,56. — Tr. : C, 71,35; H, 8,25; N, 7,89.

N p-méthyl phényl α -phénylaminoacétal diéthylique (I, Ar = $C_6H_5 - CH_3$; R = H, R' = C_6H_5). — Solide blanc. Rendement : 69 p. 100. F = 68° (éther de pétrole $60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$).

Anal. : $C_{19}H_{25}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 76,21; H, 8,42; N, 4,68. — Tr. : C, 76,35; H, 8,54; N, 4,88.

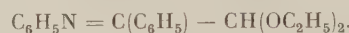
Semi-acétal du phénylglyoxal. — 1^o PRÉPARATION DE L' ω,ω -DICHLOROACÉTOPHÉNONE. — Selon ⁽⁶⁶⁾, on place dans un ballon de 1 litre, muni d'un thermomètre et d'une tubulure d'arrivée de chlore, 60 g (0,5 mole) d'acétophénone et 250 cm³ d'acide acétique glacial. On fait passer dans la solution un courant de chlore desséché par barbotage dans l'acide sulfurique, à une vitesse telle que la température ne dépasse pas 60° . Le gaz

chlorhydrique qui se dégage est absorbé par un piège à la sortie de l'appareil. Au bout de 4 heures, la solution est devenue jaune. La réaction est alors terminée. On verse sur 1,5 litre de glace pilée, on agite plusieurs fois; on laisse fondre la glace et sépare une huile lacrymogène qu'on dissout dans le benzène et sèche sur SO_4Na_2 . Après évaporation du solvant et fractionnement du résidu sous pression réduite, on obtient 7,9 g de dichloroacétophénone. $Eb_{15} = 135^{\circ}\text{--}136^{\circ}$. Litt. ⁽⁶⁶⁾ : $Eb_{13} = 132^{\circ}\text{--}134^{\circ}$. Rendement : 84 p. 100.

2^o SEMI-ACÉTAL DU PHÉNYL GLYOXAL. — Une solution de 60 g (0,32 mole) d' ω,ω -dichloroacétophénone dans 150 cm³ d'alcool absolu, est ajoutée goutte à goutte à une solution d'éthylate de sodium préparée en ajoutant 16 g (0,7 atome) de sodium à 280 cm³ d'alcool absolu et maintenue à 0° . On laisse 24 heures à la température ambiante, puis on filtre le chlorure de sodium qui s'est formé, on concentre le filtrat, filtre à nouveau et reprend par 100 cm³ d'eau. On décante et extrait six fois avec 40 cm³ d'éther. La solution étherée est séchée sur chlorure de calcium et concentrée sous vide. Le résidu est soumis à la distillation fractionnée et donne 38,6 g de semi-acétal du phénylglyoxal. $Eb_2 = 89^{\circ}\text{--}90^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,494$. Litt. ⁽⁶¹⁾ : $Eb_{15} = 110^{\circ}$. Rendement : 58 p. 100.

Ce produit a été obtenu à partir de l' ω,ω -dibromoacétophénone, en suivant le même mode opératoire ⁽⁶¹⁾ avec un rendement de 60 p. 100.

N phényl α -phényliminoacétal diéthylique :



A 10,4 g (0,11 mole) d'aniline dissous dans 100 cm³ de toluène anhydre, on ajoute une solution de 23,4 g (0,11 mole) de semi-acétal du phénylglyoxal, dans 50 cm³ de toluène anhydre. Le mélange s'échauffe et devient trouble. On chauffe 1 heure à reflux et on distille l'azéotrope toluène-eau, puis la plus grande partie du toluène. On évapore le reste du solvant sous vide et on fractionne le résidu sous pression réduite. On obtient 19,5 g de N phényl α -phényliminoacétal diéthylique. C'est un liquide jaunâtre, très visqueux. $Eb_1 = 135^{\circ}$; $n_D^{21} = 1,5550$. Rendement : 62 p. 100.

Anal. : $C_{18}H_{21}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 76,29; H, 7,47; N, 4,94. — Tr. : C, 76,44; H, 7,52; N, 5,06.

Hydrogénation du N phényl α -phényliminoacétal diéthylique. — A une solution de 5,7 g (0,02 mole) d'iminoacétal dans 100 cm³ d'éthanol absolu on ajoute par portions 6 g (0,26 atome) de sodium. Lorsque tout le sodium a disparu on distille la plus grande partie de l'alcool. Le résidu est versé dans 50 cm³ d'eau et l'huile surnageante est extraite à l'éther. L'extract étheré est

⁽⁶⁶⁾ *Organic Syntheses*, Coll. vol. III, p. 538.

séché sur SO_4Na_2 et concentré sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et donne 4,9 g d'un liquide jaune très visqueux. $\text{Eb}_1 = 129^\circ\text{-}130^\circ$; $n_D^{19} = 1,5555$. Rendement : 86 p. 100.

Anal. : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: Calc. p. 100 : C, 75,75 ; H, 8,12 ; N, 4,91. — *Tr.* : C, 75,71 ; H, 8,46.

L'analyse ne permet pas d'affirmer que l'hydrogénation a eu lieu. Mais le spectre I. R. du produit obtenu possède une bande amine très nette à $3\,400\text{ cm}^{-1}$, tandis que la bande imine qu'on trouvait à $1\,666\text{ cm}^{-1}$ dans le spectre de l'iminoacétal a disparu. Toutefois ce spectre n'est pas identique à celui du N phényl α -phénylaminoacétal diéthylique obtenu par synthèse magnésienne. Il est probable qu'il reste une très faible quantité d'imine mélangée à l'aminoacétal.

N méthyl N phényl α -méthyl aminoacétal diéthylique.
— Dans un ballon de 100 cm^3 muni d'un agitateur,

d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à reflux et d'un tube d'arrivée d'azote, on place 5 g d'amidure de sodium, 5 cm^3 d'éther anhydre et une solution de 42,8 g (0,4 mole) de N méthylaniline fraîchement distillée, dans 20 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe à reflux pendant 2 heures en faisant passer un courant d'azote sec pour entraîner l'ammoniac qui se dégage. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 42,2 g (0,2 mole) d'acétal de l' α -bromopropanal dans 10 cm^3 d'éther anhydre. On chauffe 2 heures à reflux puis 4 heures à $130^\circ\text{-}135^\circ$. On laisse refroidir, traite par 50 cm^3 de potasse à 50 p. 100, extrait à l'éther, sèche la solution étherée sur SO_4Na_2 et évapore l'éther sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et fournit 4,8 g de N méthyl N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique. $\text{Eb}_{13} = 145^\circ\text{-}146^\circ$; $n_D^{14} = 1,514$; $d_4^{20} = 0,9885$; R_M calc. : 72,01 ; tr. : 72,34. Rendement : 10 p. 100.

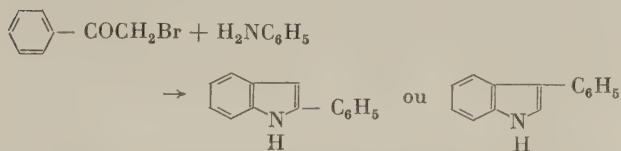
Anal. : $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: Calc. p. 100 : C, 70,85 ; H, 9,77 ; N, 5,90. — *Tr.* : C, 71,02 ; H, 9,57 ; N, 5,85.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE LA CYCLISATION DES PHÉNYLAMINOACÉTALS

Préparation d'indoles

La méthode la plus générale de formation du noyau indolique, la méthode de Fischer, nécessite la préparation de phénylhydrazones qui ne sont pas toujours très accessibles. C'est pourquoi de nombreux chercheurs ayant à préparer des indoles substitués ont utilisé la méthode de Möhlau-Bischler⁽⁶⁷⁾, qui consiste à cycliser des arylaminocétones, ou plus simplement, à chauffer, généralement en milieu acide, un mélange d'arylamine et de cétone α halogénée. La cyclisation de l'arylamino-cétone intermédiaire se fait selon un mécanisme assez compliqué, avec ou sans transposition :



A priori, l'action des aldéhydes α halogénés sur les arylamines est susceptible de conduire à des indoles de la même manière.

Aussi, dès 1887, Nencki et Berlinerblau⁽⁶⁸⁾ décrivent-ils une synthèse du noyau indolique à partir de l'aniline et du chloracétaldéhyde ou de dérivés du chloracétal-

déhyde : le chloracétal diéthylique $\text{ClCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ et l'éther dichloroéthylique $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCHClCH}_2\text{Cl}$.

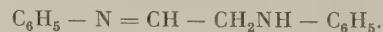
L'action du chloracétaldéhyde est succinctement décrite : on chauffe à $210^\circ\text{-}220^\circ$ pendant plusieurs heures le produit de la réaction de 1 mole de chloracétaldéhyde avec 2 moles d'aniline et on obtient une quantité d'indole non précisée.

La réaction avec l'éther dichloroéthylique est décrite avec plus de détails et le mécanisme suivant est proposé :

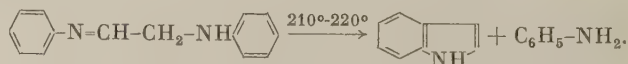
Il se forme d'abord une imine chlorée :



qui réagit sur une molécule d'aniline, pour donner la N phényl α -phénylamino éthylidène-imine :



Les auteurs ont isolé ces deux intermédiaires et montré que le second se cyclise en indole, par chauffage à $210^\circ\text{-}220^\circ$:



Il serait également possible d'utiliser le chloracétal diéthylique, en se plaçant dans des conditions telles que

⁽⁶⁷⁾ F. MÖHLAU, *Ber.*, 1882, **15**, 2480.

A. BISCHLER et H. BRION, *Ber.*, 1892, **25**, 2860.

⁽⁶⁸⁾ M. NENCKI et J. BERLINERBLAU, *D. R. P.*, n° 40.889, 1886 ; *Frdl.*, 1887, **1**, 150.

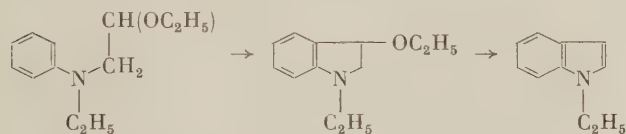
« les deux groupements éthyle et un atome d'hydrogène soient coupés », par exemple, en chauffant le chloracétal avec un mélange d'aniline et de chlorhydrate d'aniline.

Malgré l'intérêt que présente cette synthèse du noyau indolique, il ne semble pas qu'on ait jamais repris la méthode utilisant le chloracétaldéhyde. La cyclisation à partir de l'éther α,β -dichloroéthylique a été reprise par Treffler⁽⁶⁹⁾ qui a isolé et cyclisé en indole, en la chauffant à 210°-220°, la N phényl α -phénylamino éthylidène-imine.

Toutefois, Julian et Magnani n'ont pu répéter la réaction de Nencki et Berlinerblau⁽⁷⁰⁾.

Par contre, la synthèse à partir du chloracétal diéthylique a été reprise de nombreuses fois. En 1924, Râth⁽⁴⁴⁾ indique une méthode de préparation du N éthyl indole, par chauffage à 250° en tube scellé, d'un mélange de 1 mole de bromacétal diéthylique et de 2 moles d'aniline. Le N éthyl indole obtenu avec un rendement de 71 p. 100 n'est pas décrit; Râth indique seulement que ses constantes sont identiques à celles du N éthyl indole, obtenu par Michaelis⁽⁷¹⁾, à partir de carboxy indole.

La présence de l'éthyl-1 éthoxy-3 dihydro-2.3 indole, comme sous produit de la réaction, suggère que la cyclisation a lieu par l'intermédiaire du N éthyl N phényl-aminoacétal diéthylique, selon le schéma suivant :



Râth signale que, à sa grande surprise, la réaction ne se produit pas avec les arylamines primaires, l'aniline en particulier, mais seulement avec les arylamines secondaires.

On pouvait penser, à la suite de ce travail, que la cyclisation des arylaminoacétals constituait une bonne méthode de préparation des indoles, mais il semble bien qu'aucun auteur n'ait pu la reproduire.

Dès 1925, König et Buchheim⁽⁷²⁾ contestent les résultats de Râth. D'autre part, Wohl et Lange⁽²³⁾ n'ont pu cycliser le phénylaminoacétal par chauffage en présence d'acide chlorhydrique ou sulfurique.

Janetzky et coll.⁽⁴¹⁾ ont, eux aussi, repris la réaction de Râth sans pouvoir obtenir d'indole, même à l'état de traces décelables par la réaction du copeau de pin. Ils ont observé qu'un mélange de 1 mole de bromacétal et 2 moles d'éthylaniline abandonné à la température ambiante pendant 48 heures se colore en brun et qu'il se forme une petite quantité d'acide bromhydrique. Si on chauffe ce mélange à 80° dans un courant d'azote, il ne se dégage pas d'alcool; on isole seulement un peu de N éthyl N phényl aminoacétal diéthylique.

Les auteurs ont alors préparé par des méthodes décrites au chapitre second, divers arylaminoacétals qu'ils ont tenté de cycliser en milieu acide.

Comme l'annoncent Wohl et Lange⁽²³⁾, le phénylaminoacétal diéthylique traité soit par l'acide chlorhydrique à 10 p. 100, soit par l'acide sulfurique à 70 p. 100, n'a conduit en aucun cas à l'indole, mais seulement à une masse amorphe qui est sans doute le polymère décrit au chapitre premier.

Le N éthyl N phényl aminoacétal s'est comporté de manière tout à fait semblable. Les auteurs ont ensuite traité ces aminoacétals par les chlorhydrates des amines correspondantes, sans pouvoir obtenir d'indole. Ainsi, lorsqu'on chauffe le N phénylaminoacétal avec le chlorhydrate de l'aniline, il y a vers 110° dégagement d'alcool et formation d'une masse amorphe sentant très fortement la carbylamine, qui ne donne aucune réaction positive au copeau de pin.

Le résultat est identique lorsqu'on chauffe à 180° et à 250°. L'emploi des catalyseurs utilisés dans la synthèse de Mohlau-Bischler, comme le chlorure de zinc et le chlorure cuivreux, n'a pas donné de meilleurs résultats.

De plus, Janetzky et coll. mettent en doute la nature du N éthyl indole obtenu par Râth dont les propriétés, en particulier la solubilité dans l'acide chlorhydrique dilué, ne correspondent pas à celles du N éthyl indole obtenu par d'autres auteurs.

En 1951, Kaye⁽⁴⁰⁾ obtient seulement des résines, en chauffant un mélange de 1 mole de chloracétal diméthylque avec 2 moles d'aniline.

Enfin, Blackhall et Thompson⁽⁴³⁾ ont tenté de cycliser le diméthoxy-2.5 phénylaminoacétal diéthylique, par chauffage, en présence de catalyseurs acides. Ils ont obtenu seulement des résines et n'ont pu mettre en évidence la formation d'indole, même par la réaction du copeau de pin.

Il apparaît que les données de la littérature sont assez contradictoires. Nous avons donc repris l'étude de la cyclisation des arylaminoacétals et montré qu'elle est possible dans certains cas.

La cyclisation a d'abord été tentée en présence de catalyseurs acides habituels, en reprenant les expériences décrites ci-dessus. Il a été impossible de montrer la formation du cycle indolique.

C'est alors que nous avons soumis à la cyclisation par le fluorure de bore les séries d'arylaminoacétals décrites au chapitre second. Parmi ceux-ci, les arylaminoacétals substitués en α se cyclisent pour donner les alcoyl-2 indoles correspondants. D'autre part, nous avons réussi à préparer directement une série de méthyl-2 indoles

(69) A. TREFFLER, *Chem. Industries*, 1945, **56**, 67.

(70) JULIAN et MAGNANI (travaux non publiés) d'après R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic compounds*, N. Y., J. Wiley and Sons, Inc., 1952, **3**, 25.

(71) A. MICHAELIS, *Ber.*, 1897, **30**, 2812.

E. FISCHER et O. HESS, *Ber.*, 1884, **17**, 559.

(72) W. KÖNIG et R. BUCHHEIM, *Ber.*, 1925, **58**, 2868.

par condensation et cyclisation directe d'arylamines et d'acétal de l' α -bromopropional.

I. Cyclisation en présence des catalyseurs acides habituels. — Les N benzylidène aminoacétals sont facilement cyclisés en isoquinoléines par chauffage en présence d'acide sulfurique ⁽⁷³⁾, de mélange acide sulfurique-anhydride phosphorique ⁽⁷⁴⁾ ou de mélange acide sulfurique-anhydride arsénique ⁽⁷⁵⁾.

En raison de l'analogie entre cette réaction et la cyclisation des phénylaminoacétals, on pouvait penser que ces catalyseurs permettraient la synthèse du noyau indolique.

Les arylaminoacétals substitués uniquement sur le noyau (série A), ont été chauffés en présence d'acide sulfurique, de mélange acide sulfurique-acide arsénique, de mélange acide sulfurique-acide acétique ou de chlorure de zinc. Les essais ont porté surtout sur le N phénylaminoacétal diéthylique.

Dans aucun essai il n'a été possible de mettre en évidence la formation d'indole. Nous sommes ici en accord avec les auteurs cités au début de ce chapitre, qui tiennent la cyclisation pour impossible dans ces conditions et en contradiction avec Nencki et Berlinerblau ⁽⁶⁸⁾ qui, toutefois, ne donnent aucune précision sur les conditions de la réaction et les produits obtenus.

Nous pensions obtenir de meilleurs résultats avec les arylaminoacétals substitués sur l'azote (série B). Les essais ont porté principalement sur le N éthyl N phénylaminoacétal qui, traité par les mêmes catalyseurs acides que les aminoacétals de la série A, ne se cyclise pas davantage.

Une tentative de cyclisation du N acétyl N phénylaminoacétal par le chlorure d'acétyle a échoué également : il ne se forme aucune trace d'indole.

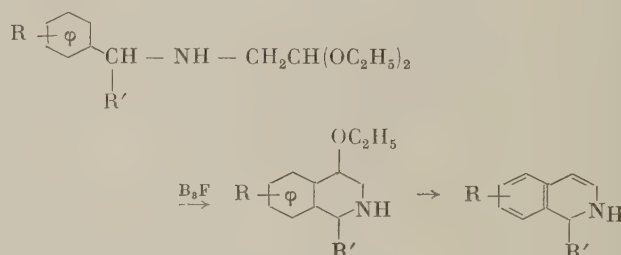
Comme dans le cas précédent, nous ne pouvons que confirmer, en contradiction avec Râth, les travaux de plusieurs auteurs déjà cités.

Ces résultats montrent que, dans les conditions où les benzyliminoacétals se cyclisent en isoquinoléines, les phénylaminoacétals ne donnent pas d'indoles. Cette différence de comportement pourrait trouver une explication dans le fait que, placés en milieu acide, les arylaminoacétals donnent des polymères, comme nous l'avons vu au chapitre premier. Alors que Fischer ⁽⁷⁶⁾ a pu cycliser le chlorhydrate du benzylaminoacétaldéhyde en présence d'acide sulfurique, on obtient des résines immédiatement lorsqu'on traite les arylaminoacétals par un acide, dilué ou non.

Ceci expliquerait également les échecs des auteurs qui ont tenté de reproduire les expériences de Râth et de Nencki et Berlinerblau.

II. Cyclisation par le fluorure de bore. — Nous avons supposé que si l'on pouvait utiliser un catalyseur acide ne favorisant pas la formation d'aminaldéhydes et par conséquent de polymères, la cyclisation des arylaminoacétals deviendrait possible.

Or, R. Quelet et N. Vinot ⁽⁷⁷⁾ ont montré que certains benzylaminoacétals qu'on ne peut pas cycliser en isoquinoléines par les catalyseurs acides habituels, se cyclisent dans de bonnes conditions lorsqu'on les traite par le fluorure de bore. Ainsi les benzylaminoacétals diéthyliques substitués en α par rapport au noyau benzénique conduisent aux éthoxy-4 tétrahydro-1.2.3.4 isoquinoléines substituées en position 1 et ensuite aux isoquinoléines elles-mêmes par décomposition catalytique.



Nous avons appliqué la méthode décrite par ces auteurs aux arylaminoacétals préparés au chapitre II.

— Les arylaminoacétals substitués sur le noyau (série A) ne se cyclisent pas dans ces conditions. Ainsi le N phényl aminoacétal a été traité par le fluorure de bore dans des conditions variées, sans fournir autre chose que des résines et sans qu'on puisse mettre en évidence la formation de traces d'indole.

— Les arylaminoacétals substitués sur l'azote (série B) ont fait l'objet d'une étude systématique. Lorsqu'on fait agir le fluorure de bore à une température assez basse (0° à 40°), il se forme un complexe qui est détruit en libérant l'acétal de départ. Lorsque la température est supérieure à 50° , le complexe ne donne pas l'acétal, mais l'arylamine correspondante. Ainsi le N éthyl N phénylaminoacétal donne un complexe qui se décompose en donnant de la N éthyl aniline, identifiée par ses constantes physiques et des dérivés caractéristiques.

— Les arylaminoacétals substitués sur la chaîne (série C) donnent les indoles substitués en 2 attendus, avec des rendements de 5 à 10 p. 100, lorsqu'on utilise la méthode décrite pour les N benzylaminoacétals ⁽⁷⁷⁾. Cette méthode consiste à faire passer un courant de fluorure de bore gazeux dans une solution de l'acétal dans le dichloréthane, à 0° , jusqu'à saturation.

⁽⁷³⁾ C. POMERANZ, *Monatsh.*, 1894, **15**, 299.

⁽⁷⁴⁾ F. T. TYSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 184.

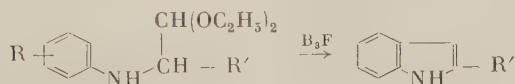
⁽⁷⁵⁾ L. RÜGHEIMER et P. SCHRÖN, *Ber.*, 1910, **43**, 2374.

⁽⁷⁶⁾ E. FISCHER, *Ber.*, 1893, **26**, 764.

⁽⁷⁷⁾ R. QUELET et N. VINOT, *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **244**, 909.

Il se forme un complexe qu'on traite par la soude à 15 p. 100; les bases libérées sont extraites à l'éther.

Elles peuvent être distillées soit directement après séchage et concentration de la solution étherée, soit après purification par l'intermédiaire de leurs sulfates. Il nous a paru préférable d'opérer dans le benzène anhydre et de détruire le complexe par l'ammoniac gazeux qui se combine avec le fluorure de bore pour donner un sel insoluble dans le benzène. Ce mode opératoire simplifié permet d'atteindre un rendement de 50 p. 100 environ. Contrairement à ce qu'on observe dans le cas des benzylaminoacétals, la cyclisation conduit directement aux indoles, sans qu'on puisse isoler les éthoxy-3 dihydro-2,3 indoles intermédiaires.



— Nous allons maintenant décrire plus précisément les composés obtenus.

Les arylaminoacétals dérivés de l'aniline donnent le méthyl-2 indole et l'éthyl-2 indole, déjà décrits.

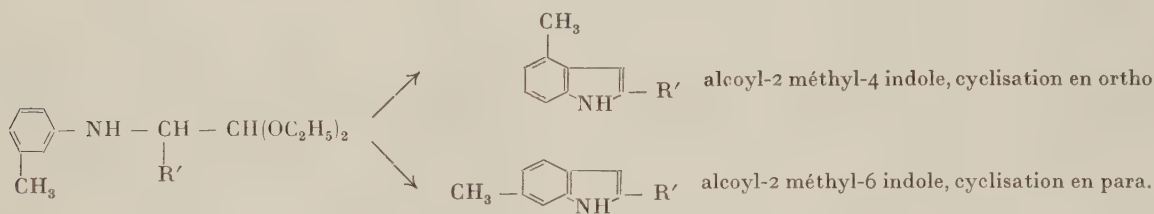
Les arylaminoacétals dérivés de la paratoluidine donnent le diméthyl-2,5 indole et l'éthyl-2 méthyl-5 indole attendus.

Dans le cas des N *m*-méthyl phénylaminoacétals dérivés de la *m*-toluidine, on pouvait attendre deux sortes d'indoles. En effet, les positions en ortho et en para du substituant sur le noyau sont, *a priori*, également susceptibles de réagir, la cyclisation en ortho conduisant à un indole méthylé en 4 et la cyclisation en para à un indole méthylé en 6.

diméthyl indole liquide selon certains auteurs ⁽⁷⁸⁾, solide selon d'autres ⁽⁷⁹⁾, présumé identique au diméthyl-2,4 indole obtenu par décomposition du diméthyl dipyrrole ⁽⁸⁰⁾, mais non identifiable directement. Pour identifier les diméthyl indoles obtenus par ces méthodes, Allen et coll. ⁽⁸¹⁾, puis Marion et Oldfield ⁽⁸²⁾ ont préparé le diméthyl-2,4 indole et le diméthyl-2,6 indole à partir des acétamidoxylidines. La N acétyl diméthyl-2,3 aniline conduit au diméthyl-2,4 indole (F = 52°) tandis que la N acétyl diméthyl-2,6 aniline conduit au diméthyl-2,6 indole (F = 86°).

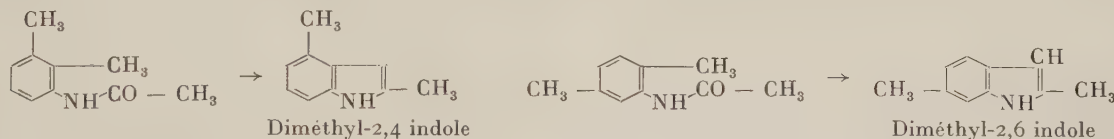
Le produit que nous avons obtenu en cyclisant le N *m*-méthyl phényl α -méthylaminoacétal diéthylique fond à 84°. Nous pouvons donc affirmer que la cyclisation se fait principalement en para du substituant sur le noyau. Ce résultat peut paraître étonnant mais il semble que, dans le cas des arylamines substituées en méta, la cyclisation selon la méthode de Mohlau-Bischler se fasse généralement en para du substituant. Ainsi par exemple, la N phénacyl *m*-toluidine donne seulement le phényl-2 méthyl-6 indole (50 p. 100) ⁽⁸³⁾ et Julia, Manoury et Igolen ⁽⁸⁴⁾ ont obtenu le (benzyl-1 méthoxy-6 indolyl-3) acétate d'éthyle (85 p. 100) à partir de N benzyl *m*-anisidine et de γ -bromoacétyl-acétate d'éthyle.

Dans le cas des arylaminoacétals dérivés de l'ortho-toluidine, on pouvait s'attendre à obtenir les dihydroquinoléines résultant de l'intervention dans le processus de cyclisation du radical CH₃ fixé sur le noyau. En effet, Râth ⁽⁴²⁾ signale qu'en chauffant l'*o*-toluidine avec le chloracétal diéthylique, il a obtenu la dihy-



Cette ambiguïté n'est pas particulière à cette méthode de cyclisation. La cyclisation de la *m*-tolylhydrazone de l'acétone par la méthode de Fischer conduit à un

dro-1,2 quinoléine tandis que le chauffage avec l'acétal de l' α -bromopropanal, l'a conduit à la dihydro-1,2 méthyl-2 quinoléine.



⁽⁷⁸⁾ G. PLANCHER et R. CIUSA, *Atti. della Reale. Accad. dei Lincei*, 1906 (5), **15**, 447.

⁽⁷⁹⁾ W. KÖNIG et G. A. BECKER, *J. Prakt. Chem.*, 1912, **85**, 379.

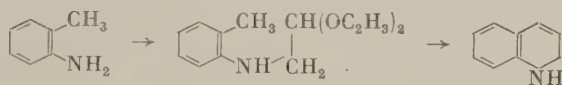
⁽⁸⁰⁾ M. DENNSTEDT, *Ber.*, 1888, **21**, 3439.

⁽⁸¹⁾ C. F. H. ALLEN, D. M. YOUNG et M. GILBERT, *J. Org. Chem.*, 1937, **2**, 235; *J. Org. Chem.*, 1937, **2**, 400.

⁽⁸²⁾ L. MARION et C. W. OLDFIELD, *Can. J. Research*, 1947, **25** B, 1.

⁽⁸³⁾ N. CAMPBELL et R. C. COWPER, *J. Chem. Soc.*, 1935, 1208.

⁽⁸⁴⁾ M. JULIA, P. MANOURY et J. IGOLEN, *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 394.



Or, nous avons obtenu, en cyclisant l'arylaminoacétal α -méthylé, un produit solide fondant à 35° , comme le diméthyl-2.7 indole obtenu par Allen et coll. ⁽⁸¹⁾ par cyclisation de la N acétyl diméthyl-2.6 aniline.

Le spectre ultra-violet du produit obtenu présente la forme caractéristique des spectres d'indoles. De plus, il se colore très rapidement en rose au contact de l'air comme les autres indoles et donne une réaction du copeau de pin positive.

— Les arylaminoacétals substitués sur la chaîne et sur le noyau (série D) se cyclisent de la même manière que les précédents. Ainsi le N méthyl N phényl α -méthyl aminoacétal diéthylique conduit au diméthyl-1.2 indole avec un rendement de 29 p. 100.

En conclusion, la cyclisation des arylaminoacétals substitués en α nous a conduit à une série d'indoles substitués en 2 dont certains étaient inconnus. Le tableau I permet de comparer les rendements obtenus.

On constate qu'ils ne sont pas influencés notablement par la position des substituants sur le noyau.

Nous avons comparé les spectres ultra-violets de ces indoles. Comme on pouvait s'y attendre, ils sont très voisins de celui de l'indole ; les groupements CH_3 et C_2H_5 étant pratiquement transparents à l'ultra-violet. On constate de faibles déplacements des bandes dont les longueurs d'onde sont indiquées dans le tableau II.

On constate que l'introduction d'un substituant en 2 ou en 7 n'a que peu d'effet sur la longueur d'onde des maxima des bandes I, II et III. Par contre, l'introduction d'un substituant en 5 ou en 6 s'accompagne d'un effet hyperchromique très marqué.

— Nous allons maintenant étudier le mécanisme de la cyclisation des arylaminoacétals par le fluorure de bore.

On peut imaginer un processus analogue à celui que décrivent N. Vinot et R. Quelet ⁽⁸⁵⁾ pour la cyclisation des benzylaminoacétals.

Il y a d'abord fixation du fluorure de bore sur les atomes d'oxygène et d'azote de la molécule d'amino-

TABLEAU I. — Cyclisation des arylaminoacétals



Ar	R	R'	Indole obtenu	Formule brute	Point de fusion		Rendement p. 100
					Trouvé	Litt.	
C_6H_5	H	CH_3	Méthyl-2	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$	59°	59° ⁽⁸⁹⁾	40
C_6H_5	H	C_2H_5	Éthyl-2	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$	46°	46° ⁽⁹⁰⁾	35
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	CH_3	Diméthyl-2.7	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$	35°	35° ⁽⁸¹⁾	49
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	C_2H_5	Éthyl-2 méthyl-7	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$	29°	Inconnu	48
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	CH_3	Diméthyl-2.6	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$	84°	86° ⁽⁸¹⁾	48
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	C_2H_5	Éthyl-2 méthyl-6	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$	65°	Inconnu	51
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	CH_3	Diméthyl-2.5	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$	115°	115° ⁽⁸²⁾	53
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	H	C_2H_5	Éthyl-2 méthyl-6	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$	81°	Inconnu	47
$\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	CH_3	CH_3	Diméthyl-1.2	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$	56°	56° ⁽⁸²⁾	29

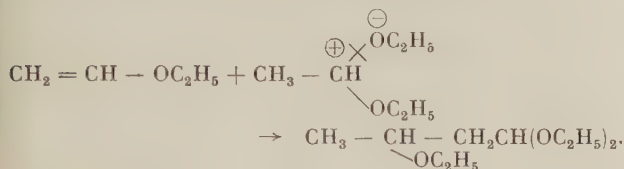
TABLEAU II. — Spectres U. V. des indoles obtenus.

	Bande I		Bande II		Bande III		ΔI	ΔII	ΔIII
	λ_{max}	$\log \epsilon$	λ_{max}	$\log \epsilon$	λ_{max}	$\log \epsilon$	$\Delta\lambda_{\text{max}}$	$\Delta\lambda_{\text{max}}$	$\Delta\lambda_{\text{max}}$
Indole	2 875	3,66	2 790	3,76	2 717	3,77	0	0	0
Méthyl-2	2 890	3,74	2 797	3,83	2 730	3,85	+ 15	+ 7	+ 13
Éthyl-2	2 890	3,56	2 795	3,66	2 725	3,67	+ 15	+ 5	+ 8
Diméthyl-2.5									
Éthyl-2 méthyl-5	2 961	3,71	2 843	3,84	2 750	3,86	+ 86	+ 53	+ 33
Diméthyl-2.6	2 940	3,66	2 871	3,74	2 723	3,85	+ 65	+ 81	+ 6
Éthyl-2 méthyl-6	2 943	3,65	2 880	3,75	2 725	3,85	+ 68	+ 90	+ 8
Diméthyl-2.7	2 881	3,64	2 785	3,79	2 716	3,80	+ 6	— 5	— 1
Éthyl-2 méthyl-7	2 883	3,71	2 790	3,86	2 715	3,86	+ 8	0	— 2

⁽⁸⁵⁾ N. VINOT et R. QUELET, *Bull. Soc. Chim.*, 1959, 1164.

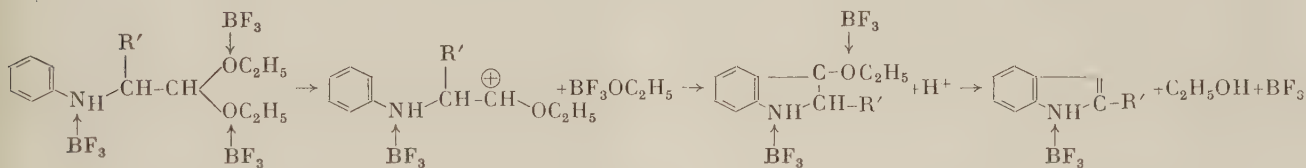
acétal et formation d'un complexe, comme on le constate quand on fait passer un courant de fluorure de bore dans la solution benzénique de l'aminoacétal.

On peut penser que la cyclisation de ce complexe se fait par un processus de substitution électrophile. Paul et Tchelitcheff ⁽⁸⁶⁾ ont montré qu'en présence de fluorure de bore, un acétal, l'acétal diéthylique par exemple, se fixe sur l'éther vinylique (ou sur les éthyléniques très dissymétriques), selon la réaction suivante :



Le fluorure de bore se fixe d'abord sur les atomes d'oxygène de la fonction acétal, puis il y a départ d'un groupement $-\text{OC}_2\text{H}_5$ et formation d'un carbocation, comme le montre la nature des produits obtenus.

Dans notre cas, le complexe aminoacétal-fluorure de bore perdrait un groupement éthoxy pour donner un carbocation qui se cycliserait en indole, selon le schéma suivant :



Nous n'avons jamais isolé l'éthoxy indole intermédiaire présumé qui doit être beaucoup moins stable que l'éthoxy isoquinoléine résultant de la cyclisation des benzylaminoacétals.

Nous avons vu que la position du substituant méthyle sur le noyau benzénique n'a pratiquement pas d'influence sur la cyclisation. Par contre, la présence d'un substituant en α de la fonction acétal est indispensable. Il est difficile d'expliquer ce fait par la variation de la densité électronique sur le carbone nucléaire subissant l'attaque électrophile, variation qui doit être faible, lorsqu'on place un substituant en α de l'atome d'azote et de la fonction acétal.

En construisant la molécule avec des modèles de Stuart (S. A. S. M.), on constate que la présence de ce substituant restreint la mobilité de la chaîne dont l'extré-

mité se trouve rapprochée du noyau et qu'ainsi, la cyclisation peut être facilitée. Il faut rapprocher de ceci le fait que la cyclisation de Möhlau-Bischler ne se fait pas lorsqu'on emploie l'aniline et la monochloracétone ⁽⁸⁷⁾ ⁽⁸⁸⁾, alors qu'elle se fait avec un très bon rendement, lorsqu'on emploie la méthyl éthylcétone α chlorée ⁽⁸⁷⁾ ⁽⁹⁰⁾. L'arylaminoacétone $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCHCOCH}_3$



se cyclise, alors que l'arylaminoacétone

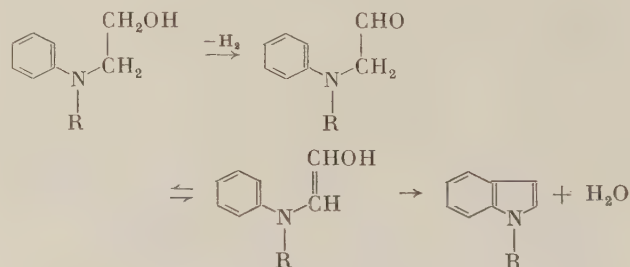


ne se cyclise pas.

Il est probable qu'il y a compétition entre la réaction intramoléculaire de cyclisation et des réactions intermoléculaires de condensation qui conduisent à la formation de produits non distillables.

Lattes ⁽²⁵⁾ pense que la cyclisation des arylaminoalcools en indoles par déshydrogénation se fait par l'intermédiaire de la forme énolique des aminoaldéhydes correspondants et propose un mécanisme analogue pour

la cyclisation des arylaminoacétals. Dans le cas des aminoalcools, on aurait les réactions suivantes :



Dans notre cas, les arylaminoacétals non substitués en α conduiraient aux aminoaldéhydes correspondants qui subiraient la réaction de crotonisation selon :

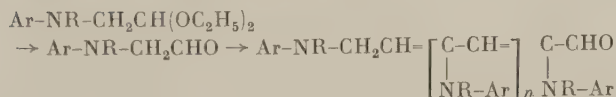
⁽⁸⁶⁾ R. PAUL et S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim.*, 1951, **18**, 125 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1950, **17**, 1155.

⁽⁸⁷⁾ A. RICHARD, *C. R. Acad. Sci.*, 1907, **145**, 129.

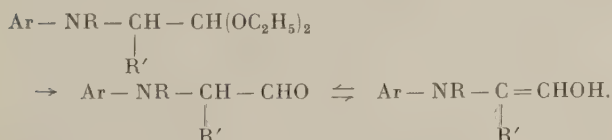
⁽⁸⁸⁾ E. F. J. JANETZKY, P. VERKADE et J. LIESTE, *Rec. Trav. Chim.*, 1946, **65**, 193.

⁽⁸⁹⁾ O. R. JACKSON, *Ber.*, 1881, **14**, 880.

⁽⁹⁰⁾ J. R. CATCH, D. F. ELLIOTT, D. H. HEY et E. R. H. JONES, *J. Chem. Soc.*, 1948, 272.



tandis que les arylaminoacétals substitués en α conduiraient à des aminoaldéhydes qui, ne pouvant subir la crotonisation, se cycliseraient par l'intermédiaire de leur forme énolique :



Cette hypothèse rend compte du fait que la cyclisation est possible seulement dans le cas d'aminoacétals substitués en α , mais elle suppose qu'en milieu benzénique anhydre, le fluorure de bore a une action hydrolysante sur la fonction acétal, ce qui reste incertain.

D'autre part, ce mécanisme ne pourrait rendre compte de la formation d'éthoxy isoquinoléine lors de la cyclisation des benzylaminoacétals dont on peut supposer qu'elle se fait selon un mécanisme voisin.

Enfin, il n'est pas sûr que, même si ces acétals sont hydrolysés, les aminoaldéhydes formés existent sous la forme aldéhydique vraie, plutôt que sous la forme aminocétone tautomère, d'après les travaux de Kirmann, Freymann et Duhamel ⁽²²⁾ signalés au premier chapitre.

III. Cyclisation directe à partir des arylamines. —

Lorsqu'on chauffe une arylamine avec un halogénoacétal, ces deux produits se condensent pour donner l'arylaminoacétal correspondant, sans qu'on puisse mettre en évidence la formation d'indole. On peut ainsi préparer le N phénylaminoacétal en chauffant à 120° un mélange d'aniline et de chloracétal ou de bromoacétal ^(2 a). Nous venons de voir que les arylaminoacétals ne sont cyclisables par le fluorure de bore que s'ils sont substitués en α de la fonction acétal. Nous avons pensé que la cyclisation directe deviendrait possible si l'on utilisait, à la place du chloracétal, l'acétal de l' α -bromopropanal, dont la condensation avec les arylamines en présence d'amidure de sodium, conduit à des arylaminoacétals substitués en α .

Nous avons constaté que, lorsqu'on chauffe à 120° pendant 7 heures un mélange d'aniline et d'acétal de l' α -bromopropanal, il se produit un dégagement d'alcool et on obtient le méthyl-2 indole correspondant à la cyclisation du N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique.

Nous avons appliqué cette méthode aux ortho, méta et para toluidines. Elle nous a permis d'obtenir,

avec des rendements de 10 à 15 p. 100, des diméthylindoles identiques à ceux que nous avons décrits ci-dessus (tableau III).

TABLEAU III

Cyclisation à partir de l'acétal de l' α -bromopropanal.

Amine	Indole obtenu	F	F. litt.	Rendement p. 100
Aniline	Méthyl-2	59°-60°	59° ⁽⁸⁹⁾	10
o-Toluidine	Diméthyl-2.7	35°	35° ⁽⁸¹⁾	18
m-Toluidine	Diméthyl-2.6	85°	86° ⁽⁸¹⁾	13
p-Toluidine	Diméthyl-2.5	115°	115° ⁽⁸²⁾	13

Nous avons obtenu au cours de nos essais, une petite quantité d'un produit dont l'analyse correspond à celle d'un éthoxy indole, mais nous n'avons pas pu reproduire cette expérience.

D'après le travail de Râth, déjà cité ⁽⁴²⁾, la condensation de l'orthotoluidine avec l'acétal de l' α -bromopropanal aurait dû conduire à une dihydro-1.2 méthyl-2 quinoléine. Or, nous avons obtenu le diméthyl-2.7 indole, que nous avons identifié par comparaison avec l'échantillon obtenu par cyclisation du N o-méthylphényl α -méthylaminoacétal.

Il est surprenant de constater que les N alcoylanilines traitées par l'acétal de l' α -bromopropanal dans les mêmes conditions, ne réagissent pas. Il est probable que la cyclisation ne se fait pas parce que, dans les conditions de la réaction, il se forme très peu ou pas du tout de N arylaminoacétal intermédiaire.

On peut penser, en effet, que la cyclisation se fait par l'intermédiaire de l'arylaminoacétal, selon le processus indiqué par Râth.

Nous avons tenté de cycliser le N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique en méthyl-2 indole, en le chauffant avec un équivalent de bromhydrate d'aniline, à 130°-140°. A la température de 120°, il s'est produit un dégagement d'alcool correspondant à 90 p. 100 de la quantité théorique. Mais il a été impossible d'extraire de l'indole de la masse obtenue qui sent très fortement la carbylamine.

Le mécanisme de la cyclisation n'a donc pas pu être mis en évidence.

En conclusion, nous avons pu mettre au point deux nouvelles méthodes de formation du cycle indolique. La première consiste à cycliser les arylaminoacétals substitués en α , par action du fluorure de bore, en solution benzénique (rendements : 40 à 50 p. 100). La seconde consiste à condenser les arylamines avec l'acétal de l' α -bromopropanal à 120° (rendements voisins de 15 p. 100).

Partie expérimentale

I. Cyclisation par le fluorure de bore. — Nous décrirons à titre d'exemple, la préparation du :

Méthyl-2 indole. — Dans un ballon de 100 cm³ muni d'un dispositif d'agitation, d'un tube d'arrivée du fluorure de bore et d'un réfrigérant à reflux, on place une solution de 5,1 g (0,023 mole) de N phényl α -méthylaminoacétal diéthylique dans 40 cm³ de benzène anhydre. On fait barboter le fluorure de bore à une vitesse telle que la température de la solution ne s'élève pas trop (40° environ). Le gaz est d'abord entièrement absorbé ; la solution brunit, et il se forme une huile brune très visqueuse. Au bout de 1 heure environ, il n'y a plus d'absorption ; on laisse passer le courant gazeux pendant 5 minutes, puis on laisse reposer 2 heures à la température ambiante. On fait alors passer un courant d'air sec pendant quelques minutes ; puis, un courant d'ammoniac sec, en agitant très fortement. Le complexe est détruit ; la solution devient jaune brun et il se forme un précipité blanc. On laisse passer un excès d'ammoniac pendant 5 minutes ; puis on filtre à chaud et lave le précipité minéral au benzène chaud. La solution benzénique est concentrée sous vide et le résidu est soumis à la distillation fractionnée. On obtient 1,2 g de méthyl-2 indole, Eb_{0,4} = 93°, qui cristallise bientôt en un solide blanc. F = 59° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Litt. (89) : F = 59°. Rendement : 40 p. 100.

Éthyl-2 indole (cyclisation de l' α -éthylaminoacétal). — Solide blanc. F = 45°-46° (éther, éther de pétrole, 35°-70°). Litt. (90) : F = 46°. Rendement : 35 p. 100.

Anal. : C₁₀H₁₁N : Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 82,68 ; H, 7,74 ; N, 9,52.

Diméthyl-2.7 indole (cyclisation de l'*o*-méthyl phényl α -méthylaminoacétal). — Solide blanc. Eb₁ = 105° ; F = 35° (éther de pétrole, 35°-70°). Litt. (81) : F = 35°. Rendement : 49 p. 100.

Anal. : C₁₀H₁₁N : Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 82,52 ; H, 7,83 ; N, 9,72.

Éthyl-2 méthyl-7 indole (cyclisation de l'*o*-méthyl phényl α -éthylaminoacétal). — Solide blanc. Eb₁ = 112° ; F = 29° (éther de pétrole, 35°-70°). Rendement : 48 p. 100.

Anal. : C₁₁H₁₃N : Calc. p. 100 : C, 82,99 ; H, 8,23 ; N, 8,8c. — Tr. : C, 82,55 ; H, 8,44.

Diméthyl-2.6 indole (cyclisation du *m*-méthyl phényl α -méthylaminoacétal). — Solide blanc. Eb₁ = 90° ; F = 84° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Litt. (81) : F = 86°. Rendement : 48 p. 100.

Identifié (par point de fusion de mélange) au diméthyl-2.6 indole, décrit ci-après.

Éthyl-2 méthyl-6 indole (cyclisation du *m*-méthyl phényl α -éthylaminoacétal). — Solide blanc. Eb₁ = 116° ; F = 65° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Rendement : 51 p. 100.

Anal. : C₁₁H₁₃N : Calc. p. 100 : C, 82,99 ; H, 8,23 ; N, 8,80. — Tr. : C, 83,39 ; H, 8,20 ; N, 8,94.

Diméthyl-2.5 indole (cyclisation du *p*-méthyl phényl α -méthyl aminoacétal). — Solide blanc. Eb_{0,3} = 105° ; F = 115° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Litt. (82) : F = 115°. Rendement : 53 p. 100.

Éthyl-2 méthyl-5 indole (cyclisation du *p*-méthyl phényl α -éthylaminoacétal). — Solide blanc. F = 81° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Eb₁ = 116°-118°. Rendement : 47 p. 100.

Anal. : C₁₁H₁₃N : Calc. p. 100 : C, 82,99 ; H, 8,23 ; N, 8,80. — Tr. : C, 83,03 ; H, 8,39 ; N, 8,84.

Diméthyl-1.2 indole (cyclisation du N phényl N méthyl α -méthylaminoacétal). — Solide blanc. F = 56° (éther de pétrole, Eb = 35°-70°). Litt. (82) : F = 56°. Rendement : 29 p. 100.

Anal. : C₁₀H₁₁N : Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 83,31 ; H, 7,61 ; N, 9,81.

II. Préparation d'indoles par condensation d'arylamines avec l'acétal de l' α -bromopropanal. — Nous décrirons à titre d'exemple la préparation du :

Diméthyl-2.5 indole. — On chauffe pendant 7 heures à 120°, un mélange de 22 g (0,2 mole) de paratoluidine et de 16 g (0,76 mole) d'acétal de l' α -bromopropanal. Il se forme un solide brun et il se produit un dégagement d'alcool. Après refroidissement on traite par 100 cm³ de soude à 50 p. 100 ; on extrait à l'éther, sèche la solution étherée sur SO₄Na₂ et évapore l'éther sous vide. Le résidu est fractionné sous pression réduite et donne 2 g de diméthyl-2.5 indole. F = 113°-114°. Rendement : 18 p. 100. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (Eb = 35°-70°), le point de fusion s'élève à 115°. Litt. (82) : F = 115°.

Anal. : C₁₀H₁₁N : Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 82,77 ; H, 7,72 ; N, 9,78.

Le point de fusion d'un mélange de ce produit avec un échantillon de diméthyl-2.5 indole préparé par cyclisation à l'aide du fluorure de bore, est de 115°. Ces deux produits sont donc identiques.

Diméthyl-2.6 indole. — Solide blanc. $F = 85^{\circ}$ (éther de pétrole, $E_b = 35^{\circ}$ - 70°). Litt. ⁽⁸¹⁾ : $F = 86^{\circ}$. Rendement : 13 p. 100.

Anal. : $C_{10}H_{11}N$: Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 82,66, 82,84 ; H, 7,63, 7,66.

Le point de fusion d'un mélange d'un échantillon de ce produit avec un échantillon de diméthyl-2.6 indole, préparé par cyclisation à l'aide du fluorure de bore, est de 84° . Ces deux produits sont donc identiques.

Diméthyl-2.7 indole. — Solide blanc. $F = 35^{\circ}$. Litt. ⁽⁸¹⁾ : $F = 35^{\circ}$; $E_b = 102^{\circ}$ - 103° . Rendement : 13 p. 100.

Anal. : $C_{10}H_{11}N$: Calc. p. 100 : C, 82,71 ; H, 7,64 ; N, 9,65. — Tr. : C, 82,36 ; H, 8,05 ; N, 9,75.

Le point de fusion d'un mélange de ce produit avec un échantillon de diméthyl-2.7 indole préparé par cyclisation à l'aide du fluorure de bore, est de 35° . Ces deux produits sont donc identiques.

Méthyl-2 indole. — Solide blanc. $F = 59^{\circ}$ - 60° . Litt. ⁽⁸⁹⁾ : $F = 59^{\circ}$. Rendement : 10 p. 100.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons montré que l'hydrolyse acide des arylaminoacétals conduit à des polymères formés par crotonisation des aminoaldéhydes correspondants. Il n'en est pas de même dans le cas des benzylaminoacétals et nous avons pu préparer des dérivés caractéristiques du *NN* dibenzyl aminoacétaldéhyde obtenu par hydrolyse de l'acétal correspondant.

Dans la série des arylaminoacétals, nous avons pu préparer des composés nouveaux, en particulier une série d'arylaminoacétals α substitués. Pour cela, nous avons utilisé deux méthodes. La première consiste à condenser les halogénoacétals sur les arylamines, en présence d'amidure de sodium et fournit des arylaminoacétals non substitués sur la chaîne, ou seulement méthylés en α . La seconde, plus générale, consiste à condenser les composés organo-

magnésiens sur les aryliminoacétals. Les aryliminoacétals ont été préparés par condensation du semi-acétal du glyoxal sur les arylamines.

L'étude de la cyclisation de ces composés en indoles a montré que les catalyseurs acides, généralement employés, ne permettent pas d'obtenir le cycle indolique, car ils déterminent la formation de polymères. Les arylaminoacétals substitués en α sont cyclisables par le fluorure de bore et ont conduit à des indoles substitués en 2, dont certains étaient inconnus.

Nous avons proposé un mécanisme pour cette cyclisation.

Enfin, nous avons pu obtenir des indoles méthylés en 2, identiques à ceux préparés par cyclisation par le fluorure de bore, par cyclisation directe à partir des arylamines et de l'acétal de l' α -bromopropanal.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Classification des réactions électrophiles

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 18 juillet 1962.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARC ZAMANSKY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE

M. CHASTRETTE

Imprimé avec les *Annales de Chimie*.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1962, 4^e TRIMESTRE, N^o D'ORDRE 3888, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N^o 4505. — 10-1962.



Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 13^e Série, Tome 7, 1962